



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIĞLA YAĞININ (*LIQUIDAMBAR ORIENTALIS*) KOMMENSAL
ve PATOJEN BAĞIRSAK BAKTERİLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Merve ASLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK FİZYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Ahu DEMİRTAŞ

BURDUR-2024

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SIĞLA YAĞININ (*LIQUIDAMBAR ORIENTALIS*) KOMMENSAL
ve PATOJEN BAĞIRSAK BAKTERİLERİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

Merve ASLAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

VETERİNERLİK FİZYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

Danışman
Doç. Dr. Ahu DEMİRTAŞ

Bu Araştırma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0904-YL-23 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2024

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Merve ASLAN tarafından **Doç. Dr. Ahu DEMİRTAŞ** yönetiminde hazırlanan **“Sığla Yağının (*Liquidambar orientalis*) Kommensal ve Patojen Bağırsak Bakterileri Üzerine Etkileri”** başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Veterinerlik Fizyolojisi Anabilim Dalı’nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı Tarihi 27/11/2024

Prof. Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Başkan

Prof. Dr. Hakan ÖZTÜRK
Ankara Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri

Doç. Dr. Ahu DEMİRTAŞ
Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi
Veteriner Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı
Jüri

ONAY

Bu tez, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği’nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu ... / ... / Tarih ve sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ramazan ADANIR
Müdür
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca gerek ilgi, özen ve sabırla değerli bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak, gerekse yaptığı akademik çalışmalarla, bilim insanı olmak ve bilimsel bir çalışma yürütmekle ilgili birçok konuda bana örnek olan ve yol gösteren, tez çalışmamın her aşamasında çalışmaya yön veren, beni destekleyen ve yüreklendiren danışman hocam Doç. Dr. Ahu DEMİRTAŞ başta olmak üzere Anabilim Dalımızın kıymetli hocaları, Prof. Dr. Mehmet Şükrü GÜLAY'a, Prof. Dr. Özkan ŞİMŞEK'e, Prof. Dr. Özlem YILDIZ GÜLAY'a ve Öğr. Gör. Ecem Yüksel GÜRLE ALBAYRAK'a en içten teşekkürlerimi sunarım. 2210-A Yurt İçi Genel Yüksek Lisans Burs Programı kapsamında finansal açıdan beni destekleyerek maddi kaygılarımı azaltan, böylece yüksek lisans eğitimime odaklanmamı, eğitime devam etmemi ve bu çalışmayı yürütmemi sağlayan Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu Bilim İnsanı Destek Programları Başkanlığı'na (TÜBİTAK BİDEB) teşekkür ederim.

ETİK BEYAN

“Sığla Yağının (*Liquidambar orientalis*) Kommensal ve Patojen Bağırsak Bakterileri Üzerine Etkileri” başlıklı tez çalışmamdaki 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. Ahu DEMİRTAŞ danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Merve ASLAN

Tarih: 21.10.2024

İmza:

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL ve ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN SAYFASI	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
TÜRKÇE ÖZET	xii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Mikroorganizmaların Dünyaya İlk Yerleşimi ve Biyolojik Yaşamdaki Önemi	4
2.2. Mikrobiyota Nedir?	5
2.3. Bağırsak Mikrobiyotası	6
2.3.1. Bağırsak Mikrobiyotasının Gelişimi	7
2.3.2. Bağırsak Mikrobiyotasının Yerleşimi ve Bileşimi	11
2.3.3. Bağırsak Mikrobiyotasının Fonksiyonları	17
2.3.3.1. Metabolik İşlevler	17
2.3.3.1.1. Karbonhidrat Metabolizması	18
2.3.3.1.2. Protein Metabolizması	25
2.3.3.1.3. Glikozit Metabolizması	27
2.3.3.1.4. Vitamin Sentezi	28
2.3.3.1.5. Minerallerin Emilimi	28
2.3.3.2. Bağırsak Mikrobiyotasının Trofik (Geliştirici) İşlevleri	29
2.3.3.3. Bağırsak Mikrobiyotasının Koruyucu İşlevleri	30
2.3.3.3.1. Fiziksel Bariyer - Bağırsak Epiteli	31
2.3.3.3.2. Kimyasal Bariyer - Mukus Tabakası	33
2.3.3.3.3. Mikrobiyal Bariyer	34
2.3.3.3.4. İmmünolojik Bariyer	37
2.3.3.4. Bağırsak Mikrobiyotasının Nörolojik İşlevleri	39
2.3.3.4.1. Nöral Etkileşim Yolu	40
2.3.3.4.2. Nöroendokrin Etkileşim Yolu	41
2.3.3.4.3. İmmünolojik Etkileşim Yolu	44
2.3.4. Eubiyozis ve Disbiyozis	45
2.3.4.1. Antibiyotik Kullanımı ve Disbiyozis	48
2.4. Fitokimyasallar	53
2.4.1. Fitokimyasalların Sınıflandırılması	55
2.4.1.1. Fenolik Bileşikler	55
2.4.1.1.1. Flavonoidler	56
2.4.1.1.2. Tanenler	56
2.4.1.1.3. Stilbenler	57
2.4.1.1.4. Fenolik Asitler	57
2.4.1.1.5. Lignanlar	58

2.4.1.2. Karotenoidler	58
2.4.1.3. Alkaloidler	59
2.4.1.4. Eterik Yağlar	59
2.4.1.5. Saponinler	60
2.4.2. Diyet Fitokimyasallarının İnsan Vücudundaki Metabolizma Süreci ve Biyoyararlanımları	60
2.4.3. Fitokimyasalların Bağırsak Bakterileri Üzerine Antimikrobiyal Etkileri	62
2.4.3.1. Fitokimyasalların Antimikrobiyal Fonksiyonlarının Potansiyel Etki Mekanizmaları	65
2.4.3.1.1. Hücre Duvarı Yapısının Bozulması ve Bakteriyel Fizyolojinin İnhibe Edilmesi	66
2.4.3.1.2. Biyofilm Oluşumunun İnhibe Edilmesi veya Olgun Biyofilm Yapısının Bozulması	68
2.4.3.1.3. Antibiyotik Duyarlılığının Modülasyonu	71
2.4.4. Fitokimyasalların Kommensal Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Prebiyotik - Tipteki Etkileri	76
2.5. Sıgla Yağı	85
2.5.1. Sıgla Yağının Üretim Süreci	86
2.5.2. Sıgla Yağının İçeriği	88
2.5.3. Sıgla Yağının Kullanım Alanları ve Antimikrobiyal Özellikleri	89
2.6. Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK)	94
3. GEREÇ ve YÖNTEM	95
3.1. Kullanılan Sıgla Yağı ve İçeriği	95
3.2. Bakteri Suşları, Kullanılan Besiyerleri ve Kültür Koşulları	96
3.3. Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) Tayini	100
3.4. İstatistiksel Analizler	104
4. BULGULAR	105
4.1. Sıgla Yağının Kommensal (Faydalı) Bağırsak Bakterileri Üzerine Etkileri	109
4.2. Sıgla Yağının Patojen Bağırsak Bakterileri Üzerine Etkileri	113
5. TARTIŞMA	117
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	130
KAYNAKLAR	132
ÖZGEÇMİŞ	170

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Bağırsak bariyeri ve bu bariyerin bir bileşeni olan immünolojik bariyerin ayrıntılı gösterimi	31
Şekil 2.2.	İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında disbiyotik ve kronik inflamatuvar durumu etkileyen faktörler	47
Şekil 2.3.	Bağırsak mikrobiyotasında antibiyotik tedavisi nedeniyle disbiyoz oluşumu	51
Şekil 2.4.	Fitokimyasal bileşik gruplarının sınıflandırılması	55
Şekil 2.5.	Fitokimyasalların bakteriyel biyofilmlerle mücadele stratejileri	70
Şekil 2.6.	Fitokimyasallar ve antibiyotiklerin birlikte kullanılması yoluyla patojenlerin antibiyotik duyarlılığının modülasyonu	72
Şekil 2.7.	Anadolu sığla ağacı (a) ve gövdesinde yer alan patolojik balsam kanalları (b)	86
Şekil 2.8.	Sığla yağının üretim aşamaları	88
Şekil 3.1.	Tez çalışmasında kullanılan sığla yağı (a), sığla yağının mutlak etanol içerisinde çözündürülmesiyle 350 mg/ml konsantrasyonda hazırlanan stok solüsyonu (b)	96
Şekil 3.2.	Besiyeri bileşeni olarak kullanılan rumen sıvısı (süpernatant)	98
Şekil 3.3.	Besiyerinin karbondioksitle doyurulma işleminin başlangıcındaki (a) ve işlem tamamlandıktan sonraki (b) görünümü	99
Şekil 3.4.	Üremiş bakteri süspansiyonlarında gözle ayırt edilen bulanıklık (a, b) ve densitometre cihazı ile McFarland optik yoğunluk değeri ölçümü (c)	100
Şekil 3.5.	Çalışmada kullanılan anaerobik kabin (Whitley DG250, Don Whitley, West Yorkshire, UK)	102
Şekil 3.6.	Çalışmada kullanılan biyogüvenlik kabini ClassII A2 (Bilser BLF 2000)	102
Şekil 4.1.	Sığla yağının <i>Bifidobacterium bifidum</i> üzerine etkileri	109
Şekil 4.2.	Sığla yağının <i>Bifidobacterium longum</i> üzerine etkileri	110
Şekil 4.3.	Sığla yağının <i>Lactobacillus acidophilus</i> üzerine etkileri	111
Şekil 4.4.	Sığla yağının <i>Lactobacillus casei</i> üzerine etkileri	112
Şekil 4.5.	Sığla yağının <i>Escherichia coli</i> üzerine etkileri	113
Şekil 4.6.	Sığla yağının <i>Staphylococcus aureus</i> üzerine etkileri	114
Şekil 4.7.	Sığla yağının <i>Salmonella Typhimurium</i> üzerine etkileri	115
Şekil 4.8.	Sığla yağının <i>Clostridium perfringens</i> üzerine etkileri	116

TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Bazı fitokimyasalların patojen bakteriler üzerindeki antimikrobiyal aktivitesinin ve bu aktiviteye aracılık eden mekanizmaların araştırıldığı <i>in vitro</i> çalışmalar	74
Tablo 2.2.	Fitokimyasalların çeşitli metabolik ve psikiyatrik hastalıklar üzerindeki iyileştirici ve hastalık semptomlarını giderici etkisi ile bu etkiye aracılık etme potansiyeli olan bağırsak mikrobiyotası üzerindeki fonksiyonlarının araştırıldığı klinik insan denemeleri	82
Tablo 3.1.	Zorunlu anaerob bağırsak bakterileri için kullanılan Medyum 2'nin içeriği (100 ml)	98
Tablo 3.2.	Sıvı mikrodilüsyon yönteminde kullanılan 96-kuyucuklu inkübasyon mikrolakalarının çalışmadaki düzeni	103
Tablo 3.3.	Sıvı mikrodilüsyon yönteminde kullanılan 96-kuyucuklu blank mikrolakalarının çalışmadaki düzeni	104
Tablo 4.1.	Sıgla yağının kommensal (faydalı) ve patojen bağırsak bakterileri üzerine etkileri	106
Tablo 4.2.	Sıgla yağının kommensal (faydalı) ve patojen bağırsak bakterileri üzerine minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri	107
Tablo 4.3.	Sıgla yağının kommensal (faydalı) ve patojen bağırsak bakterileri üzerine etki yüzdeleri (%)	108

SİMGELER ve KISALTMALAR

~	Benzerlik
µg	Mikrogram
µl	Mikrolitre
µM	Mikromolar
AhR	Aril hidrokarbon reseptörü
AMPK	Adenosine monophosphate-activated protein kinase (Adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz)
ANOVA	Analysis of variance (Varyans analizi)
ATCC	American type culture collection (Amerikan tipi kültür koleksiyonu)
ATP	Adenozin trifosfat
Caco-2	İnsan kolon epidermal adenokarsinoma hücresi
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
CCM	The Czech Collection of Microorganisms (Çek Mikroorganizma Koleksiyonu)
CFU	Colony Forming Unit (Koloni Oluşturan Birim)
CLSI	Clinical Laboratory Standards Institute (Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü)
cm	Santimetre
CoA	Koenzim A
CREH	Karbapenem dirençli <i>Enterobacter hormaechei</i>
DNA	Deoksiriboz nükleik asit
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
DSM	German Collection of Microorganisms (Alman Mikroorganizma Koleksiyonu)
EPS	Ekstraselüler polisakkaritler
ETEC	Enterotoksijenik <i>E. coli</i>
F/B	Firmucutes/Bacterioidetes
FAO	Food and Agriculture Organization (Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü)
g	Gram
GABA	Gama amino bütirik asit
GC-MS	Gas chromatography–mass spectrometry (Gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi)
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 (Glukagon benzeri peptit-1)
GPR43	G-protein coupled receptor 43 (G-protein-bağlı reseptör 43)
HPLC	High-performance liquid chromatography (Yüksek performanslı sıvı kromatografisi)
IDO1	İndolamin-2,3-dioksijenaz
IgA	İmmünoglobulin A
IgM	İmmünoglobulin M
IL-	İnterlökin
IPA	İndol-3-propiyonik asit
ISAPP	International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (Uluslararası Bilimsel Probiyotikler ve Prebiyotikler Birliği)
KBB	Kan-beyin bariyeri

kcal	Kilokalori
kg	Kilogram
KZYA	Kısa zincirli yağ asitleri
l	Litre
LB	Luria–Bertani
LDL	Low-density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
LPS	Lipopolisakaritler
M hücre	Mikrofold hücre
MAMPs	Microbe Associated Molecular Patterns (Mikropla ilişkili moleküler modeller)
MCT-1	Monocarboxylate transporter 1 (Monokarboksilat taşıyıcı 1)
mg	Miligram
MİK	Minimal inhibitör konsantrasyon
ml	Mililitre
mM	Milimolar
mm	Milimetre
mmol	Milimol
MÖ	Milattan önce
mRNA	Mesajcı ribonükleik asit
MRS	de man, Rogosa, Sharpe
MRSA	Metisiline dirençli <i>S. aureus</i>
MRS-C	%0,05 oranında sistein ilave edilmiş de man, Rogosa, Sharpe sıvı besiyeri
MSS	Merkezi sinir sistemi
ng	Nanogram
NHE3	Sodium-hydrogen exchanger 3 (Sodyum-hidrojen değiştirici 3)
nm	Nanometre
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain protein 2 (Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı içeren protein 2)
NODs/CARs	Nucleotide-binding oligomerization domain/caspase recruitment domain isoforms (Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı reseptörleri)
OD₆₀₀	600 nm dalga boyunda ölçülen optik dansite
OG-PMF	Ougan'dan (<i>Citrus reticulata</i> cv. <i>Suavissima</i>) elde edilen polimetoksiflavonla zenginleştirilmiş fraksiyon
örn.	Örneğin
PLA/CS	Polylactic acid/Chitosan (Polilaktik asit/Kitosan)
PPAR-γ	Peroxisome proliferator-activated receptor γ (Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-gama)
ppm	Parts per million (Milyonda bir birim)
PRRs	Pattern recognition receptors (Kalıp tanıma reseptörleri)
PYY	Peptide tyrosine tyrosine (Peptit tirozin tirozin)
QS	Quorum sensing (Çoğunluk algılaması)

RNA	Ribonükleik asit
ROS	Reaktif oksijen türleri
rpm	Revolutions per minute (Dakikadaki devir sayısı)
SMCT-1	Sodium-coupled monocarboxylate transporter 1 (Sodyum-bağılı monokarboksilat taşıyıcı 1)
sMIC50	sessile Minimal İnhibitory Concentration 50 (Biyofilm oluşumunun %50 inhibisyonunu sağlayan antibakteriyel konsantrasyon)
SR-B1	Scavenger receptor, class B type I (Çöpçü reseptör, sınıf B tip I)
STZ	Streptozotosin
Teff	Effector CD4 ⁺ T (Efektör CD4 ⁺ T)
TLRs	Toll like receptors (Toll benzeri reseptörler)
TNF-α	Tümör nekrozis faktör-alfa
Treg	Regulatory T (Düzenleyici T)
TSB	Tryptone Soya Broth
vb.	ve benzeri
SPSE	<i>Shepherd's purse</i> (Çoban çantası) bitkisinin su ekstraktı
WT	Wild type (Vahşi tip)
YYD	Yüksek yağlı diyet
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
δ	Delta

ÖZET

Sığla Yağının (*Liquidambar orientalis*) Kommensal ve Patojen Bağırsak Bakterileri Üzerine Etkileri

Bu çalışmada, eterik yağlar ve fenolik bileşiklerce zengin sığla yağının (*Liquidambar orientalis*) kommensal-faydalı (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus casei*) ve patojen-zararlı (*Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Salmonella Typhimurium*) bağırsak bakterileri üzerine baskılayıcı (inhibe edici) ve uyarıcı (stimule edici) etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. *E. coli* için Luria-Bertani (LB), *S. Typhimurium* ve *S. aureus* için Tryptone Soya Broth (TSB), *L. acidophilus* ve *L. casei* için de man, Rogosa, Sharpe (MRS), *B. bifidum* için %0,05 oranında sistein ilave edilmiş MRS, *B. longum* ve *C. perfringens* için ise anaerobik bir besiyeri olan Medium 2 kullanılmıştır. Fakültatif anaerob olan *E. coli*, *S. Typhimurium* ve *S. aureus* inkübatör içerisinde diğer bakteriler ise anaerobik kabin içerisinde büyütülmüştür. Sığla yağının bağırsak bakterileri üzerine etkileri inkübatör ve anaerobik kabin içerisinde, sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle 0,125; 0,25; 0,5; 1, 2, 4, 8, 16, 32 ve 64 mg/ml konsantrasyonlarında araştırılmıştır. Kommensal bağırsak bakterilerinin sığla yağına patojen bakterilere göre daha dirençli olduğu gözlenmiştir. Sığla yağı, kullanılan faydalı bakteri suşları üzerinde tamamen inhibe edici etki oluşturmamıştır. Ayrıca *L. acidophilus*'un üremesini kullanılan tüm konsantrasyonlarda, *B. longum*'un üremesini ise 1 ve 2 mg/ml konsantrasyonlarda stimule etmiştir. Sığla yağı patojen bağırsak bakterilerinin üremesi üzerinde uyarıcı etki oluşturmamıştır. Sığla yağına karşı en duyarlı patojen bakterinin *S. Typhimurium*, en dirençli patojen bakterinin ise *E. coli* olduğu gözlenmiştir. Sığla yağı, *S. Typhimurium*'a karşı 8 mg/ml konsantrasyonda potansiyel antibakteriyel aktivite göstermiş, 16 mg/ml konsantrasyonda *S. Typhimurium*'un büyümesini tamamen baskılamıştır (Minimal inhibitör konsantrasyon, MİK). Diğer patojenler olan *S. aureus* ve *C. perfringens* üzerine 0,25-16 mg/ml doz aralığında potansiyel antibakteriyel aktivite göstermiş ve her iki bakterinin üremesini de 32 mg/ml konsantrasyonda tamamen inhibe etmiştir. Sığla yağı, *E. coli* üzerine ise 4-64 mg/ml doz aralığında potansiyel antibakteriyel aktivite göstermiş olmakla birlikte bu bakterinin üremesini tamamen baskılayamamıştır. Bağırsaklardaki faydalı bakteriler üzerine uyarıcı, patojenler üzerine ise baskılayıcı etkiler gösteren sığla yağının bağırsak mikrobiyotası eubiyozis koşullarına ve bağırsak homeostazisine katkı sağlama potansiyeline sahip olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel ajanlar, Antibiyotikler, Bağırsak mikrobiyotası, Fitokimyasallar, Prebiyotikler

ABSTRACT

Effects of Sigla Storax (*Liquidambar orientalis*) on Commensal and Pathogenic Intestinal Bacteria

The aim of this study was to investigate the inhibitory and stimulatory effects of sigla storax (*Liquidambar orientalis*), rich in essential oils and phenolic compounds, on commensal-beneficial (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei*) and pathogenic (*Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Salmonella Typhimurium*) intestinal bacteria. Luria-Bertani (LB) was used for *E. coli*, Tryptone Soya Broth (TSB) for *S. Typhimurium* and *S. aureus*, de Man, Rogosa, Sharpe (MRS) for *L. acidophilus* and *L. casei*, MRS with 0.05% cysteine added for *B. bifidum*, and Medium 2, an anaerobic medium for *B. longum* and *C. perfringens*. Facultative anaerobic *E. coli*, *S. Typhimurium* and *S. aureus* were grown in an incubator and other bacteria were grown in an anaerobic chamber. The effects of sigla oil on intestinal bacteria were investigated in the incubator and anaerobic chamber by liquid microdilution method at concentrations of 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 and 64 mg/ml. It has been observed that commensal intestinal bacteria are more resistant to sigla storax than pathogenic bacteria. Sigla oil did not have a completely inhibitory effect on the beneficial bacterial strains used. In addition, it stimulated the growth of *L. acidophilus* at all concentrations used and the growth of *B. longum* at concentrations of 1 and 2 mg/ml. Sigla storax did not have a stimulatory effect on the growth of pathogenic intestinal bacteria. It was observed that the most sensitive pathogenic bacteria against sigla storax was *S. Typhimurium*, and the most resistant pathogenic bacteria was *E. coli*. Sigla storax showed potential antibacterial activity against *S. Typhimurium* at a concentration of 8 mg/ml, and completely inhibited the growth of *S. Typhimurium* at a concentration of 16 mg/ml (Minimal inhibitory concentration, MIC). It showed potential antibacterial activity on other pathogens, *S. aureus* and *C. perfringens*, in the dose range of 0.25-16 mg/ml and completely inhibited the growth of both bacteria at a concentration of 32 mg/ml. Although sigla storax has shown potential antibacterial activity on *E. coli* in the dose range of 4-64 mg/ml, it could not completely inhibit the growth of this bacterium. It was concluded that sigla storax, which has stimulatory effects on beneficial bacteria and inhibitory effects on pathogens in the intestines, has the potential to contribute to intestinal microbiota eubiosis conditions and intestinal homeostasis.

Keywords: Antibacterial agents, Antibiotics, Gut microbiota, Phytochemicals, Prebiotics

1. GİRİŞ

Dünyada biyolojik yaşamın varlığına dair bulunan ilk kanıtlar 3,7 milyar yıl öncesine dayanan ve mikroorganizmalar tarafından oluşturulmuş olan stromatolit fosilleridir (Nutman ve ark., 2016; Tapısız ve Altınbas, 2020). Bu fosilleri oluşturan siyanobakterilerin fotosentetik canlılar olduğu ve ürettikleri oksijenle dünyayı aerobik canlılar için yaşanabilir kıldığı düşünülmektedir (Tapısız ve Altınbas, 2020). Bu düşünceye göre bir aerobik canlı olan insan da varlığını bu mikroorganizmalara borçludur (Polat ve Ontario, 2016). Tüm bunlar, mikroorganizmaların biyolojik yaşama katkısının büyüklüğünü göstermektedir. Mikroorganizmalar milyarlarca yıldır su, toprak, hava, bitki ve hayvan gibi canlı ve cansız birçok ekosistemi kolonize etmişlerdir. İnsan vücudu da bu kolonizasyon ekosistemlerinden biridir. İnsan vücudunda kolonize olan ve hem birbirleriyle hem de konakçıları ile çoğunlukla simbiyotik ilişkiler kuran mikroorganizmaların tamamına mikrobiyota denilmektedir (Aragón, 2022). Mikrobiyotanın insan vücudunda en çok tercih ettiği bölme başta kolon olmak üzere gastrointestinal kanaldır (Karatay, 2019).

Gastrointestinal kanalda kolonize olan çoğunluğunu bakterilerin oluşturduğu trilyonlarca mikroorganizma topluluğu "bağırsak mikrobiyotası" olarak adlandırılmaktadır (Thursby ve Juge, 2017; Wang ve ark., 2022a). Bağırsak mikrobiyotası konakçı fizyolojisi üzerinde metabolik, trofik (geliştirici), koruyucu ve nörolojik başlıkları altında incelenebilen bir organinkine eşdeğer işlevlere sahiptir (Marizzoni ve ark., 2017). Bağırsak mikrobiyotasının bu işlevleri yerine getirebilmesi sağlıklı yerleşik mikrofloranın bileşiminin ve işlevinin korunmasına bağlıdır. Yerleşik bağırsak mikroflorasının büyük bir kısmı, çoğunluğunu zorunlu anaerobik bakterilerin oluşturduğu yararlı işlevlere sahip kommensal-faydalı bakterilerden oluşmaktadır. Bununla birlikte çoğunlukla Proteobacteria filumuna ait Enterobacteriaceae ailesinin üyeleri olan fakültatif anaerobik patojen bakteriler de mikroflorada yer almaktadır (Bäumler ve Sperandio, 2016). Stres, başta antibiyotikler olmak üzere sık ilaç kullanımı, alkol ve sigara kullanımı, doymuş yağ ve şeker bakımından zengin ve/veya işlenmiş gıdalarla beslenme, çevresel kirlilik, kimyasallar ve fiziksel hareketsizlik gibi düzensiz yaşam faktörleri yerleşik mikrofloradaki kommensal-faydalı bakteri miktarını ve mikrobiyal çeşitliliği azaltmakta ve patojen bakteri miktarını

arttırmaktadır (Ferreira ve ark., 2022). Oluşan bu durum “disbiyoz” olarak isimlendirilmiştir. Disbiyoz huzursuz bağırsak sendromu, kolorektal kanser, obezite, tip 2 diyabet, alerji, astım, hepatik ensefalopati ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının yanı sıra stres, anksiyete, depresyon, otizm spektrum bozukluğu, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz gibi nörolojik, nörodejeneratif ve psikiyatrik bozukluklarla da ilişkilendirilmiştir (Avcı, 2022; Ferreira ve ark., 2022).

Kommensal bakteriler çeşitli stratejilerle patojen mikroorganizmaların bağırsak dokusunu istila etmesini ve burada kolonize olmasını engellemektedir ki bu koruyucu fonksiyon “intestinal kolonizasyon direnci” olarak adlandırılmaktadır (Lawley ve Walker, 2013). Konvensiyonel antibiyotikler genellikle ayırım gözetmeksizin hem patojenik hem de kommensal mikroorganizmaları hedeflemektedir. Bu durum bağırsak mikrobiyotasındaki kommensallerin kaybına neden olmaktadır. Kommensal bakterilerin kaybı ise kolonizasyon direncinin azalmasına neden olarak, *Clostridium difficile* ve *Salmonella Typhimurium* gibi patojenlerin bağırsaklarda çoğalmasına, disbiyoz ve disbiyozun başlattığı ve tetiklediği hastalıkların oluşmasına sebep olmaktadır (Bäumler ve Sperandio, 2016). Ayrıca antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanımı nedeniyle yayılımı hızla artan antimikrobiyal direnç küresel bir sağlık tehdidi oluşturmaktadır. Nitekim Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization) 2019 yılında, antimikrobiyal direnci insan sağlığı üzerindeki etkisi nedeniyle küresel sağlığa yönelik en büyük on tehditte biri olarak listelemiştir (World Health Organization, 2019). Öte yandan dünya genelinde özellikle de bağışıklık sistemini baskılayan hastalıkların daha fazla görüldüğü gelişmekte olan ülkelerde prevalansı artan, bağırsak patojenik bakterilerinden kaynaklanan enfeksiyonların da dahil olduğu bakteriyel enfeksiyonların, genellikle tek tedavi seçeneğinin antibiyotikler olması küresel çapta sağlık endişelerine neden olmaktadır (Fongang ve ark., 2023). Dünya genelinde görülme sıklığı artan bakteriyel enfeksiyonlar ve antibiyotik kullanımının beraberinde getirdiği sorunlar, sadece patojen mikroorganizmalar üzerine antimikrobiyal etki gösterecek ve mikroorganizmalarda direnç gelişimine sebep olmayacak alternatif stratejilerin araştırılmasına neden olmuştur. Birçok çalışmada fitokimyasalların bu anlamda önemli bir potansiyele sahip olduğu görülmüştür (Ahn ve ark., 1998; Moreno-Indias

ve ark., 2016; Seong ve ark., 2021). Sığla yağı içeriğinde eterik yağlar ve fenolik bileşikler gibi birçok fitokimyasalı barındıran bir bitki eksudatıdır ve birçok çalışmada antimikrobiyal etkisi rapor edilmiştir (Demirtas ve ark., 2023). Sığla yağının patojen bağırsak bakterileri üzerine antibakteriyel etki gösterirken kommensal bağırsak bakterilerini koruma veya üremelerini uyarma olasılığının kanıtlanması, bağırsak enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotiklere alternatif olma potansiyelinin yanında bağırsaklarda mikrobiyal dengeyi iyileştiren dolayısıyla da genel vücut sağlığı üzerinde olumlu etkiler oluşturan bir gıda takviyesi olarak değerlendirilmesinin de önünü açacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikroorganizmaların Dünyaya İlk Yerleşimi ve Biyolojik Yaşamdaki Önemi

Dünya üzerindeki yaşama dair bilinen en eski fosil kayıtları, siyanobakteriler (mavi- yeşil algler) tarafından oluşturulan, tepecik şekilli ve kireçtaşı bileşimindeki katmanlı kayalar olan stromatolitlere aittir (Polat ve Ontario, 2016). Genel kabul görmüş multidisipliner kanıtlara göre en eski stromatolit fosilleri 3,48 milyar yıl öncesine dayanmakta ve Batı Avustralya'nın Pilbara bölgesinin 1.000 kilometre kuzeyinde yer almaktadır (Nutman ve ark., 2016; Petrescu ve Petrescu, 2022). Bununla birlikte Allen Nutman, Vicki Bennett, Martin van Kranendonk Clark Friend ve Allan Chivas tarafından yapılan çalışmalarda güneybatı Grönland'daki İsua yeşilkayaç kuşağında 3,7 milyar yıl yaşında olan stromatolitler keşfedilmiştir (Nutman ve ark., 2016).

Günümüzde stromatolitler çoğunlukla O₂ üreten siyanobakteriler tarafından oluşturulmaktadır ve bu durum bazı eski stromatolitlerin de aynı şekilde inşa edilmiş olabileceğini düşündürmektedir. Bilinen tüm fotosentez türlerinden yalnızca oksijenli fotosentez, yan ürün olarak gaz üretmektedir. Dolayısıyla eğer bir stromatolit siyanobakteriler tarafından oluşturulmuşsa, oksijenli fotosentez sırasında üretilen O₂ kabarcıkları, bükülmüş tabakalar ve iç içe geçmiş kabarcıklar gibi tanısal morfolojik özellikleri geride bırakabilmektedir. Bu tanısal özellikler, Kuzey Amerika, Batı Avustralya, Güney Afrika ve Asya'da keşfedilen ve ~2,5 milyar yıl ila ~2,7 milyar yıl arasında değişen zamanlara dayanan deniz ve göl kökenli fosilleşmiş stromatolitlerde bulunmaktadır. Araştırmacılar fosilleşmiş stromatolitlerdeki gaz kabarcıklarının geride bıraktığı bu işaretlerin antik O₂ üreten siyanobakterilerin varlığı için ikna edici kanıtlar olarak kullanılabileceğini ifade etmektedir (Ostrander ve ark., 2021).

İlk dünyanın atmosferinde O₂ içeriğinin son derece düşük seviyelerde bulunması anaerobik bir ortam oluşmasına neden olmuştur (Kasting, 1993). Bu durum stromatolit fosillerini oluşturan siyanobakterilerin anaerobik canlılar olduğunu göstermektedir. Zaman geçtikçe siyanobakterilerin sayısı ciddi bir şekilde artış göstermiş ve bunun neticesinde atmosferdeki serbest O₂ miktarı artmıştır. İki buçuk

milyar yıl önce meydana gelen bu atmosferik O₂ artışı aerobik organizmalar için uygun ortamı sağlamış ve O₂'yi kullanan mikroorganizmalar dünyada nefes almaya başlamıştır (Tapısız ve Altınbas, 2020). Bir aerobik canlı olan insan da varlığını bu anaerobik ve fotosentetik canlılara borçludur (Polat ve Ontario, 2016). Görüldüğü gibi mikroorganizmalar dünya üzerindeki yaşamın başlangıcından bugüne kadar milyarlarca yıldır varlıklarını sürdürmüşler ve toprak, hava, su, bitki ve hayvan gibi canlı ve cansız birçok ekosistemi kolonize etmişlerdir. İnsan vücudu da bu kolonizasyon ekosistemlerinden biridir.

2.2. Mikrobiyota Nedir?

Mikrobiyota bedenimizi paylaşan kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların oluşturduğu ekolojik yapıdır. Mikrobiyom ise bu ekosistemde yaşayan mikroorganizmaların toplam genomu olarak ifade edilmektedir. Fakat günümüzde mikrobiyota ve mikrobiyom literatürde birbirinin sinonimi olarak kullanılmaktadır (Salman ve ark., 2015). İnsan, kabaca %10'u insan hücresi, %90'ı ise bu makroskobik konağa yerleşmiş mikrobiyal hücrelerden oluşan bir süperorganizmadır (Karatay, 2019). Yani insan vücudunda toplam insan hücresinden yaklaşık olarak on kat fazla, 1-10 katrilyon mikrobiyal hücre bulunmaktadır (Genç, 2018). Üstelik bunlar insan genomundan 150 kat fazla gen içermekte ve bu mikrobiyal genom insan vücudunun ikinci genomu olarak adlandırılmaktadır (Kuk ve ark., 2016; Salman ve ark., 2015). İnsan genomu sabit iken mikrobiyal genom, insan ömrü boyunca insana uyumlu esnek bir değişkenlik göstermektedir. Mikrobiyotada cins ve tür düzeyindeki değişiklikler yıllar içinde dinamik bir şekilde devam etmektedir. Yenidoğan ile 2 yaşındaki çocuğun, ergen ile erişkinin, gebe ile yaşlının mikrobiyotası birbirinden farklıdır (Kuk ve ark., 2016).

Mikrobiyotada yer alan mikroorganizmalar birbirleriyle ve insan konakçıları ile simbiyozdan parazitliğe kadar uzanan karmaşık trofik ilişkiler kurmaktadır. Mikrobiyota böylece, konakçı ile dinamik bir şekilde etkileşime girerek hem sağlığa hem de hastalığa katkıda bulunmaktadır (Aragón, 2022). Mikrobiyota ve insan immun sistemi, çocukluk arkadaşları gibi doğumdan itibaren birbirleriyle oynayarak büyüyüp, gelişmekte ve olgunlaşmaktadır. Başka bir deyişle mikrobiyota ile insan arasındaki

birliktelik sadece çocukluk dönemine ait olmayıp hastalıkta ve sağlıkta ölüm onları ayrıra kadar devam etmektedir (Kuk ve ark., 2016).

İnsan mikrobiyotası, başta bakteriler (yüksek oranda anaeroblar) olmak üzere virüs, arke ve ökaryotlardan (mantarlar, protozoalar ve hatta solucanlar) oluşmaktadır (Aragón, 2022). Günümüze dek insanlarda 10.000'den fazla bakteri ve mantar ve 3.000'i aşkın virüs türü saptanmıştır. Bu mikroorganizmalar; insanın, deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve ürogenital sistem gibi doku ve organlarında kolonize olmuştur (Karatay, 2019). Ağızla başlayıp anüsle sonlanan gastrointestinal sistem mikrobiyotanın ana yerleşim yerlerinden biridir (Kuk ve ark., 2016).

Gastrointestinal sistem su, toprak ve deri gibi diğer birçok habitata göre sıcaklık, nem ve pH bakımından daha stabil ortam şartlarına sahip olması, geniş yüzey alanı, konakçının savunma sistemleri sayesinde patojenlerden korunabilmesi ve mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle mikrobiyotanın büyük kısmını içermektedir. Kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır (Karatay, 2019). Kolonda mikrobiyal yoğunluk ve çeşitlilik muazzamdır. Çünkü kolonda asitlik hemen hemen ortadan kalkmış ve safranin toksik bileşenleri enterohepatik dolaşım yoluyla geri emilmiştir. Ayrıca enzimatik aktivite kolonda oldukça düşüktür ve hepsinden önemli olarak burada oldukça yavaş hareket eden sürekli besin sirkülasyonu vardır ve tüm bunlar mikroorganizmaların birikmesini kolaylaştırmaktadır (Aragón, 2022).

2.3. Bağırsak Mikrobiyotası

Gastrointestinal kanalda kolonize olan bakteri, arkea ve ökarya topluluğu "bağırsak mikrobiyotası" olarak adlandırılmaktadır ve bu mikrobiyota karşılıklı olarak yararlı bir ilişki oluşturmak için binlerce yıl boyunca konakçı ile birlikte evrilmiştir (Thursby ve Juge, 2017). Trilyonlarca mikroorganizma fizyolojik bağırsak ekosistemini oluşturmak için bağırsaktaki anaerobik ve besleyici ortamda kolonize olmaktadır (Wang ve ark., 2022a).

2.3.1. Bağırsak Mikrobiyotasının Gelişimi

Prenatal dönemde mikroorganizma varlığıyla ilgili genel kabul olan “steril rahim dogması”nda insan fetüsünün doğuma kadar steril olduğu ve doğumdan sonra mikroorganizmaların sindirim kanalında kolonize olmaya başladığı varsayılmaktadır. Ancak bazı çalışmalar bebekteki mikrobiyota kolonizasyonunun anne karnında başladığını göstermektedir (Góralczyk-Binkowska ve ark., 2022). Normal ve sezaryenle doğan sağlıklı yenidoğanlardan alınan mekonyum örneklerinin içerikleri arasında simbiyotik bakteri farklılıklarının tanımlanmasından bu yana, intrauterin fetal ortamın steril olduğu fikri sorgulanmıştır. Jiménez ve ark. (2008) hamile farelere ağız boşluğu yoluyla genetik olarak işaretlenmiş bir *Enterococcus faecalis* suşu aşılamış ve ardından bakteriyi sezaryenle doğan yavruların mekonyumundan izole etmişlerdir. Bu da anneden gelen mikropların fetüsün gastrointestinal kanalına girebileceğini düşündürmüştür (Jiménez ve ark., 2008). Steril koşullar altında 320 denekten toplanan plasenta örnekleri üzerinde yapılan tam genomlu bir metagenomik çalışmada ise, Tenericutes, Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria ve Fusobacteriea filumlarından patojenik olmayan-kommensal bakterileri içeren benzersiz bir plasental mikrobiyal flora tespit edilmiştir (Aagaard ve ark., 2014). Farklı bir çalışmada, plasenta ve amniyotik sıvının düşük çeşitlilik ve zenginlikle ve Proteobacteria filumu baskınlığı ile karakterize edilen farklı bir mikrobiyal topluluğu barındırdığı rapor edilmiştir (Collado ve ark., 2016). Jiménez ve ark. (2005) elektif sezaryen ile doğan sağlıklı yenidoğanların göbek kordonu kanından *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* ve *Propionibacterium* türlerini izole etmiştir. Satokari ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* DNA'sı, normal ve sezaryenle doğan bebeklerin plasentasında, herhangi bir canlı hücre yetiştirilmeden tespit edilmiştir. Doğrudan kanıt olmamasına rağmen, tüm bu bulgular bakterilerin kan dolaşımı ve plasenta yoluyla anneden fetüse geçtiğini göstermektedir (Borre ve ark., 2014). Bu yönde literatür bilgileri olmasına karşın bebeğin mikroorganizmalarla büyük ölçüde karşılaştığı yer doğum kanalıdır (Xiao ve Zhao, 2023).

Doğum şekli de mikrobiyota gelişimini ve bileşimini etkilemektedir (Thursby ve Juge, 2017). Vajinal doğumlarda bebek anneye ait kolon, deri ve vajinal mikrobiyomu ağız yoluyla almaktadır. Böylece yaşamın ilk saatlerinden itibaren

yenidoğanın bağırsağında mikrobiyal kolonizasyon oluşmaya başlamaktadır. Sezaryen ile doğan bebeklerde ise bağırsak mikrobiyomu daha çok anneye ait deri, oral mikrobiyom ve ameliyathanedeki bakterilerden oluşmaktadır. Sezaryen ile doğan bebeklerde, anneye ait vajinal ve anal mikrobiyotaya maruziyet olmadığından bu bebeklerin gaitasında bazı önemli *Lactobacillus* cinsleri ve bifidobacteria gibi annenin bağırsak mikrobiyotasına ait kommensal-faydalı bakteriler daha geç dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Bu kommensal bakterilerin geç kazanılması sezaryenle doğan bebeklerin inflamatuvar bağırsak hastalığı (Bager ve ark., 2012), gastroenterit (Håkansson ve Kallen, 2003) obezite (Darmasseelane ve ark., 2014), astım (Håkansson ve Kallen, 2003), hipertansiyon (Horta ve ark., 2013) ve alerji (Renz-Polster ve ark., 2005) gibi gastrointestinal, kardiyovasküler ve immünolojik hastalıklara yakalanma riskini arttırmaktadır (Durgut ve Yağmur, 2020). Diyabeti, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve yakın zamanda antibiyotik kullanımı olmayan 1.097 yetişkin gönüllüden alınan dışkı mikrobiyom ölçümlerinin, sezaryen doğum veya apendektomi öyküsü ile karşılaştırıldığı araştırmada, sezaryenle doğan yetişkinlerin dışkı mikrobiyal popülasyonunun oldukça farklı bir bileşimine sahip olduğu görülmüştür. Bu ayrımın doğum sırasında kazanılıp kazanılmadığı ve yetişkinlik döneminde hastalık riskini etkileyip etkilemediği ise bilinmemektedir (Goedert ve ark., 2014). On sekiz anne/yenidoğan ikilisi üzerinde yapılan bir çalışmada, vajinal yolla doğan yenidoğanlar, ameliyat sonrası standart tedavi uygulanan sezaryenle doğan yenidoğanlar ve sezaryenle doğan ve doğumun hemen ardından annenin vajinal sıvılarına maruz kalan yenidoğanlar olmak üzere üç gruba ayrılan anne ve bebeklerin mikrobiyomu karşılaştırılmıştır. Son gruptaki yenidoğanların doğumdan iki dakika sonra, ağızları, yüzleri ve vücutlarının geri kalan kısmı, bir saat boyunca annelerinin vajinasında bırakılmış gazlı bezle silinmiştir. Bu işlemin yapıldığı yenidoğanların bağırsak, ağız ve cilt mikrobiyomlarının sezaryenle doğmuş yenidoğanlara kıyasla, vajinal olarak doğmuş yenidoğanlara daha benzer olduğu ve bu benzerliğin bir ay boyunca devam ettiği belirtilmiştir (Dominguez-Bello ve ark., 2016). Bu bulgular, Danimarka'da 0-14 yaş aralığındaki toplam 750.569 çocuğun nüfus ve ulusal kayıtlarının incelendiği ve elektif sezaryenle (doğum sancısı yok) doğan çocukların, doğum sezaryenle sonuçlanmış olsa bile, doğum sırasında annelerinin vajinal mikrobiyomuna bir miktar maruz kalan akut sezaryenle doğan çocuklara kıyasla astım

gibi sağlık sorunları açısından daha yüksek risk altında olduğunun tespit edildiği araştırmaayla uyumludur (Kristensen ve Henriksen, 2016). Sezaryen doğumun yenidoğan mikrobiyota kolonizasyonu üzerindeki bir diğer etkisi de antibiyotiklere erken maruziyettir. Çünkü sezaryen doğum yapan kadınların neredeyse tamamı ameliyat sonrası enfeksiyon riskini azaltmak için intrapartum antibiyotik almaktadır (Dunn ve ark., 2017; Smaill ve Grivell, 2014) Bu gl intravenöz antibiyotikler plasenta yoluyla fetüse hızla bulaşmaktadır. Bu nedenle doğum anında hem annenin hem de yenidoğanın vücudunda aktif dolaşımda olan bu antibiyotiklerin mikrobiyota transferi üzerinde birçok etkisinin olduğu düşünülmektedir (Dunn ve ark., 2017).

Vajinal doğum ile dünyaya gelen bir bebeğin mikrobiyotasına, doğum kanalından geçerken *Escherichia coli*, *Staphylococcus* ve *Streptococcus* gibi patojen bakteri türleri de geçmektedir. Fakültatif anaerob olan bu bakteriler çoğalarak birkaç gün sonra anaerob bir ortam oluşturmaktadır (Güney ve ınar, 2017). Bu tür bakteriler yenidoğan için risk oluşturabilmektedir. Neyse ki gebelikte ve doğum sırasında anneden bebeğe geçen immün faktörler, doğum sonu dönemde de emzirme yoluyla varlığını sürdürmekte ve bebeği enfeksiyonlardan korumaktadır (Erbay ve ark., 2019). Anne sütünde bol miktarda bulunan doğal prebiyotikler, immünglobulinler ve oligosakkaritler yeni doğanı enfeksiyonlara karşı korurken istenmeyen bakterilerin çoğalmasını da önlemektedir (Dizdar, 2017; Mutic ve ark., 2017). Anne sütü, emzirilen bebeğin sindirim unsurlarınca tamamen sindirilemeyen bir dizi oligosakkarit içermektedir. İnsanın evrimsel perspektifinden bakıldığında bu, annenin enerji kaynaklarının verimsiz kullanımı gibi görülebilmektedir. Bununla birlikte, bu oligosakkaritler kommensal-faydalı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* bakterileri tarafından karbon kaynağı olarak kullanılabilmekte ve böylece bu bakterilerin kolonda büyümelerini teşvik edebilmektedir (Erbay ve ark., 2019; Zivkovic ve ark., 2011). Bu laktik asit bakterileri ise bakteriyosinler üreterek patojenleri inhibe edebilmektedir. Böylece doğum sonu erken dönemde anne sütü alan bebekler zararlı mikroorganizmalara karşı korunmaktadır (Erbay ve ark., 2019). Anne sütü almayan bebekler ise bu sağlık avantajlarından mahrum kalmakta ve hastalıklara açık hale gelmektedir. Mama ile beslenen bebeklerin bağırsak mikrobiyal topluluğunda *Roseburia*, *Clostridium* ve *Anaerostipes* gibi yetişkinlerde yaygın olan Clostridia'ya

ait türler bol miktarda bulunmaktadır (Bäckhed ve ark., 2015). Ayrıca emzirilen bebeklere verilen nispeten küçük miktarlardaki mamanın, gastrointestinal ortamı ve mikrobiyotayı anne sütüyle beslenenlerden mamayla beslenen bir modele değiştirdiği rapor edilmiştir (O'Sullivan ve ark., 2015).

Anne sütünün kesilmesi ya da ek besinlere başlanması ile birlikte bebeğin bağırsağında bakteri kolonizasyonu değişmekte *Bifidobacterium* ve Enterobacteriaceae bakterilerinin bolluğu azalırken *Bacteroides*, *Clostridium* ve *Ruminococcus* cinsi bakterilerin miktarında artış gözlenmektedir (Fallani ve ark., 2011; Koenig ve ark., 2011). Bebeklerde bağırsak mikrobiyotası 12-30 ay arasında yetişkin bağırsağındaki kolonizasyona benzer bir mikrobiyotaya dönüşürken, yetişkininkine benzeyen ve büyük oranda kalıcı olan bağırsak mikrobiyotası katı gıdaların ve diğer sofras besinlerinin tüketilmesi nedeniyle 3 yaş civarında oluşmaktadır (Arrieta ve ark., 2014).

Yetişkinlikte bağırsak mikrobiyotasının bileşimi büyük ölçüde stabil olmasına karşın, uzun süreli antibiyotik kullanımı (Dethlefsen ve Relman, 2011), işlenmiş gıdalarla (Miclotte ve Van de Wiele, 2019), yüksek yağlı diyetle (Malesza ve ark., 2021) veya yüksek şekerli diyetle (Tang, 2023) beslenme, aşırı alkol (Calleja-Conde ve ark., 2021) ve sigara kullanımı (Antinozzi ve ark., 2022) gibi düzensiz yaşam alışkanlıklarına bağlı olarak birtakım değişimler de görülebilmektedir (Dethlefsen ve Relman, 2011). Genç yetişkinlerin, yaşlıların ve asırlık bireylerin mikrobiyota bileşiminin ve çeşitliliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, genç yetişkinlerin ve yetmiş yaşındaki insanların bağırsak ekosistemindeki mikrobiyal kompozisyon ve çeşitliliğin oldukça benzer olduğu, ancak bir asırlık popülasyonda mikrobiyota çeşitliliğinin önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca asırlık mikrobiyotanın, çoğunlukla Proteobacteria filumuna (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Pseudomonas* spp. gibi) ve Bacilli sınıfına (*Bacillus* spp. ve *Staphylococcus* spp. gibi) ait olan fakültatif anaeroblar, özellikle de fırsatçı mikroorganizmalar açısından zengin olduğu tespit edilmiştir. Buna karşın bu bireylerin mikrobiyotasında *Faecalibacterium prausnitzii* gibi bütirat üretici kommensal bakterilerin miktarının azaldığı gözlemlenmiştir (Biagi ve ark., 2010). Yaşlılarda genel olarak, mikrobiyotanın kısa zincirli yağ asidi üretimi

gibi metabolik süreçleri gerçekleştirme kapasitesi ile amilolitik ve proteolitik aktivitesi azalmaktadır (Woodmansey ve ark., 2004).

2.3.2. Bağırsak Mikrobiyotasının Yerleşimi ve Bileşimi

İnsan bağırsak kanalındaki mikrobiyal topluluğun çoğu, karmaşık yapılara sahip bakterilerdir. Bağırsak kanalında 1.000'den fazla bakteri türü vardır ve sayıları yaklaşık 10^{14} 'e ulaşmaktadır (Wang ve ark., 2022a). Gastrointestinal kanaldaki bakteri topluluğunun bileşimi ve sayısı pH, O₂ varlığı, bağışıklık tepkisi, vücut salgıları ve besin mevcudiyeti gibi çeşitli konak faktörleri tarafından belirlenmektedir (Dey, 2019). Gastrointestinal kanal fonksiyonel ve anatomik olarak mide, ince ve kalın bağırsaklar olmak üzere üç bölümde incelenebilmektedir. Her bölümün farklı mikroçevresi ve fizikokimyasal bariyeri o bölüme spesifik mikrobiyotanın büyümesine olanak sağlamaktadır. Mikrobiyota konsantrasyonu midede az sayıda, ancak kolonda çok yüksek konsantrasyonlarda olmak üzere, gastrointestinal sistem boyunca istikrarlı bir şekilde artmaktadır (Adak ve Khan, 2019). Önceleri midenin steril olduğu ve asidik ortam, bakterisidal bir bariyerin varlığı, safra asitlerinin geri akışı, mukus tabakasının kalınlığı, güçlü bir antimikrobiyal madde olan nitrik oksit varlığı ve gastrik peristaltizm nedeniyle bakteri üremesine karşı elverişli olmadığı düşünülmektedir (Wu ve ark., 2014; Yang ve ark., 2013). 1981'de, *Helicobacter pylori*'nin keşfedilmesinden birkaç ay önce The Lancet dergisinde midede *Streptococcus*, *Neisseria* ve *Lactobacillus* gibi çok sayıda aside dirençli bakteri cinsi bulunduğu bildirilmiştir (Muscroft ve ark., 1981). Mide, ağız boşluğundaki bakterilere ve duodenumdan bakterilerin geri akışına maruz kaldığı için bu bakterilerin varlığı şaşırtıcı değildir. 1982 yılında Robin Warren ve Barry Marshall tarafından midede *Campylobacter pyloridis*'in keşfedilmesiyle birlikte steril mide dogması yıkılmıştır. Keşfedilen bu bakteri daha sonra 1984 yılında *H. pylori* olarak adlandırılmıştır. Midedeki bakterilerin %65'inden fazlası ağızdan köken almaktadır. Dolayısıyla mide suyunda bulunan *Veillonella*, *Lactobacillus* ve *Clostridium* gibi bakteri türleri geçici olabilmektedir. Geçici bakteriler, mide mukozasında kolonize olmadan kısa süreli küçük koloniler oluşturmakta ve konakçıyla etkileşime girmemektedir. Bununla birlikte *H. pylori* dışındaki bakterilerin mide mukozasında kolonize olup olmadığı ve kalın mukus tabakasına nüfuz ederek konakçı ile etkileşime girip girmediği

bilinmemektedir. Sağlıklı insan midesinde normalde Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria ve Proteobacteria olmak üzere beş ana filum ve *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Rothia* ve *Haemophilus* bakteri cinsleri bulunmaktadır (Nardone ve Compare, 2015).

İnce bağırsak duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere üç bölüme ayrılmakta ve besinlerin sindirimine ve emilimine büyük ölçüde yardımcı olmaktadır. Duodenum mikroçevresi, safra asitleri, pankreas salgıları ve antimikrobiyal ajanlarla karakterize edilmektedir. Bu unsurların yanı sıra burada gıdanın hızlı geçişi ve oksijenin miktarı bakteri yoğunluğunu (10^3 - 10^4 CFU (Koloni Oluşturan Birim-Colony Forming Unit)/ml) ve çeşitliliğini sınırlamaktadır. Firmicutes ve Actinobacteria duodenumdaki baskın şubelerdir. Jejunum çeşitlilik ve yoğunluk (10^3 - 10^7 CFU/ml) açısından bakteriyel kolonizasyonu desteklemekte ve çoğunlukla *Lactobacillus*, *Enterococcus* ve *Streptococcus* dahil olmak üzere fakültatif anaerobların ve Gram pozitif aerobların büyümesine imkan tanımaktadır (El Aidy ve ark., 2015). İleuma geçişte ise aerobik türler baskın hale gelmekte ve bakteri yoğunluğu 10^9 CFU/ml'ye kadar ulaşmaktadır. Buna karşılık, ileumun ileosekal kapağa yakın distal kısmı kolona benzer şekilde anaeroblar ve Gram negatif organizmalarla doludur (Adak ve Khan, 2019).

Kalın bağırsak; sekum, çıkan, enine ilerleyen ve inen kolon ile rektumdan oluşmaktadır. Kalın bağırsak, buradan gıdanın oldukça yavaş geçişi ve anaerobik durumu nedeniyle sindirilmemiş gıdanın fermentasyonu ve su emiliminde baskın bir bölgedir. Bağırsak mikrobiyotasının çok büyük bir kısmına kalın bağırsaklar ev sahipliği yapmaktadır. Bakteri yoğunluğu burada 10^{12} CFU/ml'ye ulaşmaktadır. Kalın bağırsakta, anaerobların sayısı aeroblardan 100-1.000 kat fazladır (Adak ve Khan, 2019). Kolonda bulunan mikrobiyal hücrelerin büyük çoğunluğunu (>%99) zorunlu anaerob bakteriler oluşturmakla birlikte burada daha az sayıda fakültatif anaerob türler de bulunmaktadır (Maier ve ark., 2014). Kalın bağırsakta barınan mikrobiyal türlerin önemli bir kısmı kommensal-faydalı floradır. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotasında bulunan *Salmonella enterica*, *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Heidelberg, *S. Typhimurium*, *H. pylori*, *C. difficile*, *Shigella dysenteriae*, *Klebsiella* spp., *Vibrios* spp., *Enterobacter* spp., *Bacillus cereus*, *Yersinia pestis*, *Campylobacter coli*, *Proteus* spp., *Campylobacter jejuni* ve enterotoksijenik *E. coli* gibi diğer

bakteriler oldukça patojendir. Bu patojen bakteriler yaşa, bağırsak sağlığına, bağışıklık hastalıklarına, kronik hastalıklara veya diğer tetikleyicilere göre heterojen patogenezele gastrointestinal sorunlara neden olabilmektedir. (Martínez ve ark., 2020). "Patojen" terimi ilk olarak 1880'lerin sonlarında hastalığa neden olan mikropları kategorize etmek için türetilmiştir. Bununla birlikte daha önce patojen olmadığı düşünülen fırsatçı mikroorganizmaların patojenik doğası 1950'lere kadar anlaşılamamıştır. Örneğin 1950'lere kadar koagülaz negatif *Staphylococci* (insan derisinin normal florasının bir parçası) ve *Candida albicans* (genellikle vajina, ağız, bağırsak ve ciltte bulunur) nadiren hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Daha sonra deri ile kan arasında kanal açan intravenöz sondaların ve kemoterapi gibi bağışıklığı baskılayan tedavilerin kullanılmasıyla birlikte bu mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlar yaygınlaşmıştır. Bu durum mikrobiyologları, patojen olmayan mikroorganizmaları konakçı organizmadaki durumlarına göre tanımlamak için niteleyiciler kullanmaya yöneltmiştir ve patojen olmayan mikroorganizmalar "kommensaller" ve "fakültatif-fırsatçı patojenler" olarak sınıflandırılmıştır. "Kommensal" terimi herhangi bir hastalığa neden olmadan konakçının üzerinde veya içinde yaşayan mikroorganizmalara atıfta bulunmakta ve konakçı genellikle kommensallerden (örn. *Lactobacillus* spp.) yararlanmaktadır. Bu nedenle kommensal bakteriler "yararlı bakteriler" olarak da adlandırılabilir (Casadevall ve Pirofski, 2014). Konakçılarda, fiziksel ve kimyasal bariyerler, mikrobisidal (poli)peptitler ve profesyonel fagositlerden oluşan doğuştan gelen bağışıklık sistemi, mikrobiyotanın kontrol altına alınmasını sağlamakta ve bakterilerin sınırı geçmesini engellemektedir. Yaralanmalar ve genetik veya fizyolojik bozukluklar nedeniyle doğuştan gelen bağışıklık sisteminde hasarlar oluşması sonucunda, mikrobiyotanın belirli üyeleri bu bariyeri aşabilmekte, çoğalabilmekte ve sonunda daha derin dokulara yayılarak enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Bu üyeler "fakültatif-fırsatçı patojenler" olarak adlandırılmaktadır (örn. *Staphylococcus* spp.). "Zorunlu patojenler" ise doğal olarak insan mikrobiyomuna ait değildir. Bu mikroorganizmalar vücut bariyerlerini aşabilmekte, yetkin bir doğuştan gelen bağışıklık sisteminden bile kaçabilmekte veya mukozal arayüzlerin fizyolojik fonksiyonu üzerinde kontrol sahibi olabilmektedir (örn. *Vibrio cholerae*). Zorunlu patojenik bakterilerin enfeksiyon stratejisi, enfekte konakçıda verimli bir şekilde çoğalmayı ve yeni konakçılara yayılmayı

amaçlamaktadır. Bu amaç için enfekte konakçı nişlerinin hücresel, immünolojik ve metabolik özelliklerine en iyi şekilde adapte olabilmelerine olanak tanıyan patojenite ve uygunluk faktörleriyle donatılmışlardır. Fakültatif-fırsatçı patojenler bu tür donanımlara daha az sahip olduklarından, bulaşıcı hastalıklara neden olmak için özel konakçı fırsatlarına ihtiyaç duymaktadır (Fuchs ve ark., 2012).

Bugüne kadar 50'den fazla bakteri filumu tanımlanmış olmasına rağmen (Schloss ve Handelsman, 2004), insan bağırsak mikrobiyotasında bunlardan sadece Bacteroidetes ve Firmicutes filumları hakimdir (~%80-90) (Qin ve ark., 2010). Bununla birlikte Actinobacteria, Proteobacteria ve Verrucomicrobia filumları da küçük oranlarda bulunmaktadır. Sağlıklı bireylerde bağırsak florasında Firmicutes (*Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio*, *Anaerostipes*, *Roseburia*, *Faecalibacterium* vb. Gram pozitif cinsleri kapsamakta - %40), Bacteroidetes (*Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Prevotella* vb. Gram negatif cinsleri kapsamakta - %40), Actinobacteria (Gram pozitif *Bifidobacterium* cinsi - %10), Proteobacteria (Enterobacteriaceae gibi Gram negatif cinsleri kapsamakta - <%3) ve Verrucomicrobia (*Akkermansia* vb. cinsleri kapsamakta - <%3) filumları bulunmaktadır (Aragón, 2022; Varım ve ark., 2017). İnsan bağırsağında bulunan bakteri türlerinin sayısına ilişkin tahminler farklı çalışmalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir ancak genel olarak 500 ila 1.000 tür içerdiği kabul edilmektedir. Bununla birlikte, birden fazla deneği kapsayan yeni bir analiz, kolektif insan bağırsak mikrobiyotasının 35.000'den fazla bakteri türünden oluştuğunu öne sürmüştür (Sekiroy ve ark., 2010). Bacteroidetes filumunda bulunan bakteri türlerinin bazıları patojenik özellikler gösterebilmektedir ancak bu filumda bulunan bakteri türlerinin büyük çoğunluğu kommensal karakterdedir. Firmicutes filumunda ise *Lactobacillus* spp. gibi bazı kommensal türler bulunmakla birlikte *C. difficile* gibi önemli patojenik türler de bulunmaktadır (Rajilić-Stojanović ve de Vos., 2014; Yağcı ve ark., 2021). Bağırsak mikrobiyotasının baskın iki filumunun birbirine oranı (Firmucutes/Bacteroidetes-F/B) içerdikleri kommensal ve patojen bakteri türleri nedeniyle bağırsak sağlığının ve hastalığının bir belirteci olarak kullanılabilir. Sağlıklı kişilerde Firmicutes/Bacteroidetes oranı 1:1 ile 1:3 oranı aralığında değişmekte ve bu oran yaşlılıkla birlikte önemli ölçüde artmaktadır (Vaiserman ve ark., 2020; Varım ve ark., 2017). Bağırsak

mikrobiyotasında artmış veya azalmış F/B oranları otoimmün hastalık, iltihaplanma ve kanser gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Ley ve ark. (2005), obezitesi olan hayvanlarda *Bacteroidetes*'in göreceli bolluğunda %50'lik bir azalma ve *Firmicutes*'te bununla orantılı bir artış olduğunu bildirmiştir. Ley ve ark. (2006) daha sonra insanlarda bağırsak mikrobiyal ekolojisi ile vücut yağı arasındaki ilişkiyi araştırmak için rastgele seçilen 12 obez kişiyi ya yağ kısıtlı ya da karbonhidrat kısıtlı düşük kalorili diyet programına tabi tutmuş ve bu hastaları 1 yıl boyunca izlemiştir. Diyet müdahalesinden önce obez kişilerde zayıf kontrollere göre daha az *Bacteroidetes* ve daha fazla *Firmicutes* olduğu gözlemlenmiştir. Zamanla, diyet türüne bakılmaksızın *Bacteroidetes*'in göreceli bolluğu artmış ve *Firmicutes*'in bolluğu azalmıştır. Ayrıca her iki diyet müdahalesi vücut ağırlığında azalmaya neden olmuş ve *Bacteroidetes* bolluğunun artmasının vücut ağırlığındaki kayıp ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu konudaki diğer birçok çalışma da obez hayvanların ve insanların bağırsak mikrobiyotasının, normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek bir *Firmicutes*/*Bacteroidetes* oranı sergilediğini tespit etmiş ve bu oranın nihai bir biyobelirteç olduğunu öne sürmüştür. Bu nedenle artan *Firmicutes*/*Bacteroidetes* oranı bilimsel literatürde obezitenin ayırt edici özelliği olarak sıklıkla zikredilmektedir (Magne ve ark., 2020). Fang ve ark. (2021), tarafından yapılan çalışmada F/B oranının, sağlıklı kontrollere kıyasla kolorektal kanser grubunda ve bunun ardından polip grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. İnflamatuvar bağırsak hastalığında genellikle azalan F/B oranı görülmektedir (Stojanov ve ark., 2020). Alkolsüz karaciğer yağlanması ve alkolsüz steatohepatit hastalarının çoğunda ise *Bacteroidetes* sayısında artış ile *Firmicutes* bileşiminde farklılıklar görülmekte ve dolayısıyla çoğu çalışmada bu hastaların F/B oranının düştüğü gözlemlenmektedir (Vallianou ve ark., 2021).

Bağırsak mukozal yüzeyi ve bağırsak lümeninin mikrobiyal bileşimi arasında farklılıklar bulunmaktadır. Bağırsak lümeninde *Enterobacteriaceae* ailesi ile *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* ve *Ruminococcus* gibi bakteri cinsleri baskınken *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* ve *Akkermansia* mukozal yüzeyde baskın olan bakteri cinsleridir (Gagliardi ve ark., 2018). Mukozal yüzey ve lümen arasındaki farklı tipteki

kolonizasyonun nedeni sadece bazı bakterilerin mukusa yapışabilme, mukusu besin kaynağı olarak kullanabilme ve/veya epitel hücrelerine erişebilme yeteneğine sahip olmasıdır (Juge, 2012). Ayrıca kolonun çıkan, enine ve inen kısımlarında bulunan mukozal bakteri topluluklarının sadece küçük farklılıklar gösterdiği tespit edilmiş ve böylece mukoza bağlantılı mikrobiyota ile konakçı arasındaki yoğun etkileşim ve sinyalleşmenin neden olduğu yüksek bir stabilite varlığı fikri öne sürülmüştür (Zoetendal ve ark., 2002). Mukozal yüzeydeki mikroorganizmalar sayısal olarak küçük bir ölçüde bulunmalarına karşın bağırsak epiteline ve altta yatan mukozal bağışıklık sistemine daha yakındırlar dolayısıyla bağışıklık sistemi üzerinde daha büyük etkiye sahip olabilirler. Luminal dışkı mikroorganizmaları ise enerji ve metabolik etkileşimler için daha fazla gereklidir. Bağırsak mikrobiyotasıyla ilgili birçok çalışma dışkıda bulunan bakterilere dikkat çekmiştir ancak mukozayla ilişkili mikroorganizmalar hakkında oldukça sınırlı bilgi mevcuttur. Bu şaşırtıcı değildir çünkü mukoza ile ilişkili bakterilerin izolasyonu çok daha karmaşıktır ve kolonoskopi sırasında bağırsak biyopsilerinin alınmasını gerektirmektedir. Buna karşın dışkı örneklerinin toplanması kolaydır. Aynı kişiden alınan dışkı ve biyopsi örnekleri bakteriyel bileşim ve çeşitlilik açısından önemli farklılıklara sahiptir. Bu nedenle dışkı materyali kullanılarak yapılan mikrobiyota çalışmaları bağırsaktaki canlı mikroorganizmaların toplamını yeterince yansıtmamaktadır (Dieterich ve ark., 2018; Forbes ve ark., 2016).

Günümüzde bağırsak mikrobiyotasının bakteriyel bileşeni, mikrobiyota çalışmalarında en yaygın ve ana hedef olsa da bağırsak ayrıca arkealar, virüsler, bakteriyofajlar, protozoalar ve mantarlar tarafından da kolonize edilmektedir (Dieterich ve ark., 2018; Dubik ve ark., 2022; Jandhyala ve ark., 2015). Bu mikroorganizmaların mikrobiyal topluluklara niceliksel katkılarının küçük olması sağlıklı bir mikrobiyal topluluğu sürdürmek için işlevlerinin de önemsiz olduğu anlamına gelmemektedir. Aksine bu anlamda önemli etkileri bulunabilmektedir (Dieterich ve ark., 2018). Özellikle bakterilerin virüsleri olan bakteriyofajlar, konakları olan bakterilerin hayatta kalmasını, üremesini, bileşimini ve işlevselliğini güçlü bir şekilde etkilemektedir. Bireylerin yarısından fazlasında yaygın olarak bulunan toplam 23 farklı bakteriyofaj yakın zamanda tanımlanmış ve bunların

gastrointestinal/irritabl bağırsak hastalığı olan hastalarda miktarının azaldığı tespit edilmiştir (Manrique ve ark., 2016). Lang ve ark. (2020) alkolsüz karaciğer yağlanması olan hastalarda, hastalığın şiddetindeki artışla birlikte bağırsak viral çeşitliliğinin ve bakteriyofaj oranının önemli ölçüde azaldığını gözlemlemiştir. Öte yandan mantarlara özgü 18S rDNA işaretlerinin, mukozayla ilişkili mikrobiyotanın %0,02'sinde ve dışkı mikrobiyotasının %0,03'ünde bulunduğu görülmüştür (Ott ve ark., 2008). Sağlıklı insan bağırsağının *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Penicillium*, *Pneumocystis* ve *Saccharomyces* mantar bileşenlerini içerdiği bulunmuştur (Dollive ark., 2012). Yapılan son çalışmalar, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında mantar popülasyonunun çeşitlilik ve kompozisyonunda değişiklikler olduğunu göstermiştir (Chiaro ve ark., 2017; Ott ve ark., 2008; Sokol ve ark., 2017). Ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalıklarının patogeneğinde bakterilerin dışında mantarların da rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Sokol ve ark., 2017).

2.3.3. Bağırsak Mikrobiyotasının Fonksiyonları

Bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonları metabolik, trofik (geliştirici), protektif (koruyucu) ve nörolojik işlevler olmak üzere dört bölümde incelenebilmektedir.

2.3.3.1. Metabolik İşlevler

Bağırsak mikrobiyotası metabolik işlevlerinin büyük bir kısmını “fermantasyon” adı verilen reaksiyon aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Fermentasyon reaksiyonu karbonhidrat ve protein gibi substratların bakterilerce anaerobik yıkımını ifade etmektedir. Bağırsak mikrobiyotası, her ikisi de insan hücrelerini ve genlerini aşan sayıda yaklaşık 10^{14} mikrobiyal hücre ve 22 milyondan fazla mikrobiyal gen içermektedir (Liu ve ark., 2022; Tierney ve ark., 2019). Bağırsak mikrobiyotası bu genlerle, canlı enzimlerinin sindiriminden kaçan çeşitli bileşikler veya lifler gibi enzimler tarafından sindirilemeyen yapıları fermente etmek için çok yönlü yeteneklere sahip sayısız enzimi sentezleyebilmektedir (Xu ve ark., 2017). İnsanların gastrointestinal sistemi karbonhidratların yaklaşık %85'ini, proteinlerin %66-95'ini ve yağların hemen hemen tamamını sindirebilmektedir. Kolonda bağırsak mikrobiyotası

sindirilemeyen besinlerin yaklaşık %10-30'unu fermente etmekte ve geriye kalan besin maddeleri dışkı olarak atılmaktadır (Krajmalnik-Brown ve ark., 2012). Bağırsak mikrobiyotasının rol aldığı temel metabolik görevler karbonhidrat ve protein metabolizmasına ait olmakla birlikte mikroorganizmaların yağ, glikozit, kolin ve safra metabolizmalarına da etkileri bulunmaktadır. Ayrıca vitamin sentezleme ve su ve minerallerin emilimine aracılık etme de bağırsak mikrobiyotasının metabolik görevleri arasındadır.

2.3.3.1.1. Karbonhidrat Metabolizması

Bağırsaklardaki bakteriler, esas olarak üst sindirim sisteminde sindirilmemiş olan diyet substratlarını kullanırlar ve genelinin ilk besin tercihi karbonhidratlardır. (Rowland ve ark., 2018). Ancak lümen ortamında sınırlı karbonhidrat varsa bakteriler alternatif enerji kaynaklarına özellikle de protein ve amino asitlere yönelmektedir (Marchesi ve ark., 2016).

Karbonhidrat sindirimi için bu molekülleri hidrolize etmek amacıyla kullanılan glikozit hidrolaz enzimleri gereklidir. İnsan vücudu üst gastrointestinal sistemdeki karbonhidratları parçalamak için yalnızca 17 glikozit hidrolaz enzimi üretmektedir. Buna karşın, bağırsakta en çok bulunan bakterilerden biri olan *Bacteroides thetaiotaomicron* tek başına 260'ın üzerinde glikozit hidrolaz enzimi (insanlardan 15 kat daha fazla) üretebilmektedir (Mora-Flores ve ark., 2023). Bağırsaklarda karbonhidratların sindiriminden sorumlu bakteriler “sakkarolitik bakteriler” olarak adlandırılmaktadır (Gibson ve ark., 1996). Fruktoligosakkaritler, galakto-oligosakkaritler, rafinoz, stakiyoz ve laktuloz gibi sindirilmeyen oligosakkarit substratları ile sorbitol ve ksilitol gibi şeker alkoller ve selüloz, hemiselüloz, lignin, pektin, reçine, fruktan ve dirençli nişastaların dahil olduğu diyet lifleri gibi insan sindirim enzimlerine dirençli olan substratlar sakkarolitik bakteriler tarafından fermentasyon işlemine tabi tutulmaktadır. Bu substratların anaerobik yıkımı sonucunda başlıca asetat, propiyonat ve bütirattan oluşan kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), daha az miktarda organik asitler (laktat ve süksinat), metan, hidrojen ve karbondioksit gazları ve alkoller (metanol ve etanol) oluşmaktadır (Adak ve Khan, 2019; Macfarlane ve Macfarlane, 2012; Soliman, 2019). Diyet kökenli

karbonhidratlara ek olarak kolonik epitelyumdaki goblet hücreleri tarafından üretilen müsin glikoproteinleri gibi konak tarafından üretilen maddeler de bakteriyel fermantasyona tabi tutulmaktadır (Cummings ve Macfarlane, 1991). Bakteriler tarafından karbonhidrat fermantasyonunun bir yan ürünü olarak üretilen karbondioksit gazının çoğu, kolon mukozası tarafından pasif olarak emilerek enterositler aracılığıyla dolaşıma girmekte ve daha sonra nefes yoluyla atılmaktadır. Emilmeyen karbondioksit gazı flatusla atılabilmekte veya bağırsaktaki yerleşik mikroorganizmalar tarafından asetat ve metan gazı gibi metabolitlere dönüştürülebilmektedir (Mutuyemungu ve ark., 2023). Metan gazının ise ince bağırsak iskemisi/reperfüzyonu gibi bazı yapısal hasarlar üzerinde antioksidan, antiinflamatuvar ve antiapoptik özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir (Li ve ark., 2017). Ayrıca huzursuz bağırsak sendromlu hastalarda metan üretiminin derecesi ve kabızlık arasında pozitif bir ilişki olduğu görülmüş ve metan gazının kolondaki hareketliliği yavaşlatarak kabızlığa neden olduğu öne sürülmüştür (Chatterjee ve ark., 2007). Antioksidan, antiinflamatuvar, antiapoptotik, sitoprotektif ve sinyalleme özelliklerine sahip olduğu bilinen hidrojen gazının bağırsak mikrobiyotası tarafından üretiminin azaltılmasının Parkinson hastalığı patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir (Ostojic, 2018).

Proximal kolonda sindirilmemiş karbonhidrat substratlarının daha fazla bulunması nedeniyle, sakkarolitik bakteriler büyük ölçüde burada yerleşim göstermektedir (Marchesi ve ark., 2016; Rowland ve ark., 2018). Bu kısımda yoğun karbonhidrat fermantasyonu nedeniyle kolonun diğer bölümlerine göre bakteriyel büyüme daha hızlı, KZYA konsantrasyonları daha yüksek ve dolayısıyla pH daha asidiktir (Macfarlane ve ark., 1992). Araştırmalar, daha asidik bir ortamın Enterobacteriaceae ve Clostridia gibi pH'a duyarlı patojenik bakterilerin aşırı büyümesini önlediğini bildirmiştir (Cherrington ve ark., 1991; Duncan ve ark., 2009). Düşük pH değerleri bağırsak mikrobiyota bileşimini de değiştirmektedir. Bir insan fekal mikrobiyal topluluk çalışmasında pH 5,5'te, üçü de Firmicutes filumuna ait olan *Roseburia*, *Eubacterium rectale* ve *F. prausnitzii* gibi bütirat üreten bakterilerin toplam popülasyonun yaklaşık %28'ini oluşturduğu ve nihai bütirat konsantrasyonlarının pH 6,5 ile karşılaştırıldığında pH 5,5'te belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (Walker ve ark., 2005). Kalın bağırsağın distal

kısımlarında fermente edilebilir karbonhidrat substratları azaldığı için luminal pH 6,5'e yükselmektedir. Bu da kalın bağırsağın distal kısımlarında bütirat üreten bakterilerin neredeyse tamamen kaybolmasına ve Bacteroidetes filumuna ait asetat ve propiyonat üreten bakterilerin baskın hale gelmesine neden olmaktadır (Den Besten ve ark., 2013; Walker ve ark., 2005).

Dışkıda tespit edilen en bol üç KZYA yani asetat, propiyonat ve bütirat 3:1:1 ile 10:2:1 arasında değişen molar oranlarda bulunmaktadır (Den Besten ve ark., 2013). Bu oranlar ani ölüme uğrayan iki insandan, ölümden sonraki 3 saat içinde elde edilen bağırsak içeriği değerleriyle tutarlıdır (Macfarlane ve ark., 1992).

Kalın bağırsakta üretilen KZYA'ların %95'i kolonositler tarafından hızla emilirken geri kalan %5'i dışkıyla atılmaktadır (Den Besten ve ark., 2013). KZYA üretildikten sonra epitel hücreleri tarafından pasif olarak alınabilir, ancak daha büyük miktarlarda monokarboksilat taşıyıcı 1 (monocarboxylate transporter 1, MCT-1) yoluyla ve daha az ölçüde sodyum-bağlı monokarboksilat taşıyıcı 1 (sodium-coupled monocarboxylate transporter 1, SMCT-1) aracılığıyla aktif taşımayla alınmaktadır. KZYA özellikle bütirat, kolonositler tarafından metabolize edilebilmekte ve onların enerji gereksinimlerinin %60-70'ini karşılamaktadır. Kısa zincirli yağ asitlerinin kolonositler tarafından oksitlenmeyen kısmı, MCT-4 veya 5 olduğu öne sürülen, bilinmeyen bir HCO_3^- değiştirici aracılığıyla bazolateral membran boyunca hücre dışına taşınmaktadır. Mukozada, KZYA kan kılcal damarlarına girebilmekte ve portal ven yoluyla karaciğere ulaşabilmektedir. Karaciğer propionat ve bütiratın büyük bir kısmını portal dolaşımdan temizlemektedir, ancak asetatın insan ve domuzların venöz serumunda 200 μM 'a ulaşabildiği bildirilmiştir. KZYA'nın hızlı emilimi ve bağırsak epiteli ve karaciğer tarafından metabolize edilebilmeleri, insanların ve hayvanların kalori ve enerji gereksinimlerine önemli katkıları olabileceği anlamına gelmektedir (Van Der Hee ve Wells, 2021). Otçul geniş getiren hayvanlarda, kalori ihtiyacının yaklaşık %70'i KZYA'dan karşılanmaktadır ve omnivor insanlar ve domuzlarda bu değer yaklaşık %10'dur (Bergman, 1990). Kolon segmenti korunmuş kısa bağırsak sendromlu hastalarla yapılan çalışmalarda, çözünür diyet lifleri, malabsorpsiyonun üstesinden gelmek için bir diyet stratejisi olarak kullanılmıştır. Çünkü kolonda çözünür diyet liflerinin bakteriyel fermentasyonu aracılığıyla oluşan KZYA günde 500

ila 1.000 kcal arasında enerji sağlayabilmektedir (Nordgaard ve ark., 1996; Parrish ve DiBaise, 2017).

KZYA'dan bütirat, insan bağırsak mikrobiyotasında esas olarak Firmicutes filumu, Ruminococcaceae familyasından *Clostridium leptum* ve *F. prausnitzii* ile Lachnospiraceae familyasından *E. rectale* ve *Roseburia* spp. tarafından üretilmektedir (Barcenilla ve ark., 2000; Louis ve Flint, 2009). Ayrıca *Eubacterium hallii* ve *Anaerostipes caccae* gibi bazı bakteriler laktat ve asetattan bütirat üretmektedir (Duncan ve ark., 2004). Bütirat bağırsak epitel hücrelerinde, özellikle de kolonositlerde trikarboksilik asit döngüsü ve yağ asitlerinin β -oksidasyonu aracılığıyla ATP üretimi için bir enerji kaynağı olarak kullanılmakta ve böylece epitel hücrelerinin enerji gereksinimlerinin yaklaşık %60-70'ini karşılamaktadır (Guilloteau ve ark., 2010; Hertli ve Zimmermann, 2022). Ani ölüme uğrayan altı insandan alınan örneklerde, kalın bağırsak lümenindeki KZYA molar değerlerinin asetat:propiyonat:bütirat için 57:22:21 olduğu buna karşın hepatik portal vendeki değerlerin 69:23:8 olduğu görülmüştür. Bağırsak lümeninde, bütiratın total KZYA'ya oranının %21 olduğu ve hepatik portal vende bu oranın %8'e düştüğü görülmektedir. Bütiratın göreceli miktarındaki bu düşüş genellikle bütiratın büyük bir kısmının kolonositler tarafından tüketilmesine atfedilmektedir (Cummings ve ark., 1987). Nitekim insanda kolonik epitelyumun bütiratı aktif olarak metabolize ettiği (Roediger, 1980) ve bütiratın Gine domuzu kolonositinde asetat ve propiyonata tercih edilerek metabolize edildiği gösterilmiştir (Wirthensohn ve ark., 1981). Roediger (1980), insan kolonositleri tarafından *in vitro* tüketilen toplam oksijen miktarının yaklaşık %70'inin bütirat oksidasyonu için kullanıldığını göstermiştir. Donohoe ve ark. (2011), mikropsuz (germ free) farelerden alınan kolonositlerin, enerjiden yoksun bir durumda olduklarını ve bu hücrelerde otofajinin arttığını gözlemlemiştir. Araştırmacılar mikropsuz kolonositlere bütirat eklediklerinde, bütiratın kolonositlerde mitokondriyal solunum eksikliğini giderdiğini ve kolonositlerin otofajiye girmelerini engellediğini tespit etmişlerdir. Bütirat, siklik adenozin monofosfata (cAMP) bağımlı bir mekanizma yoluyla bağırsak glukoneogenezin gen ekspresyonunu aktive etmektedir (De Vadder ve ark., 2014). Bağırsak glukoneogenezi aracılığıyla serbest bırakılan glikoz portal veni çevreleyen sinir sistemi tarafından algılanarak beyne bir sinyal

göndermektedir. Bu sinyal, hepatik glukoneogenezi baskılama, yağ depolamasında ve vücut ağırlığında azalma, insülin duyarlılığında iyileşme ve sistemik glikoz kontrolü de dahil olmak üzere, enerji homeostazisinde beyin kaynaklı bir dizi metabolik faydayı başlatmaktadır (Gautier-Stein ve Mithieux, 2023; Soty ve ark., 2017). Bütirat kolonositlerde asetil-CoA üretimini sağlamakta ve hidroksil-metil-glutaril-CoA yolağı aracılığıyla asetil-CoA'dan lipogenezi veya keton cisimleri sentezini artırmaktadır (Guilloteau ve ark., 2010; Roediger ve ark., 1992). Sonuç olarak, bağırsak epitel dokusunun birçok temel bileşeninin sentezi, bütirat metabolizmasına bağlıdır (Guilloteau ve ark., 2010).

Luminal bütiratın yalnızca küçük bir kısmı portal ven yoluyla karaciğere ulaşabilmekte ve burada bütiril-CoA'ya dönüştürülmektedir. Karaciğerde β -oksidasyon yolağı aracılığıyla bütiril-CoA'dan asetil-CoA üretilmektedir. Asetil-CoA sitrik asit döngüsüne girmekte ve bu sayede ATP üretilmektedir (Beauvieux ve ark., 2001; Guilloteau ve ark., 2010). Bütirat karaciğerde yağ birikimini ve glukoneogenezi inhibe etmekte ve yağ asidi oksidasyonunu uyarmaktadır (Honma ve ark., 2020; Khan ve Jena, 2016). Periferik kanda önemli bir bütirat konsantrasyonu tespit edilememektedir. Bu durum bütiratın bağırsak duvarında ve/veya karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize edildiğini göstermektedir (Guilloteau ve ark., 2010). Bütirat yağ dokusunda da lipolizi ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu arttırmaktadır. Bütiratın lipogenezden lipid oksidasyonuna doğru bir değişimi teşvik ederek yağ dokusundaki oksidatif metabolizmanın uyarılması yoluyla enerji harcamasını arttırdığı ve böylece diyet kaynaklı obeziteyi önleyebildiği rapor edilmiştir (Jia ve ark., 2017). Ayrıca bütirat iskelet kasında da mitokondriyal yağ oksidasyonunu arttırmaktadır (Gao ve ark., 2009).

In vitro ve *in vivo* çalışmalar, bütiratın enteroendokrin hücrelerden glukagon benzeri peptit-1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1) ve peptit tirozin tirozin (peptide tyrosine tyrosine, PYY) salgılanmasını arttırdığını göstermiştir (Larraufie ve ark., 2017; Yadav ve ark., 2013). GLP-1 esas olarak distal bağırsaktaki enteroendokrin L hücreleri tarafından salgılanan bir gastrointestinal hormondur. GLP-1 salgılandıktan sonra farklı hücre tiplerini hedef almakta ve glikozla uyarılan insülin salgısının güçlendirilmesi, iştahın azaltılması, mide boşalmasının geciktirilmesi ve pankreasta β

hücre kütlelerinin artması gibi çeşitli etkilere aracılık etmektedir. GLP-1 ayrıca pankreas α hücresinden glukagon salgısını da baskılamaktadır (Rondas ve ark., 2013). PYY ise bağırsak sistemi boyunca endokrin L hücrelerinde sentezlenmektedir. PYY3-36 hem bağırsak mukozal endokrin hücrelerinde hem de dolaşımda PYY'nin ana formu olarak bulunmaktadır. PYY3-36 bağırsak hareketliliği üzerinde lokal etkilere sahiptir. Ayrıca safra kesesinin boşalmasını ve mide asidi ile pankreas enzimlerinin salgılanmasını engellemekte, gastrointestinal geçişi geciktirmektedir (Le Roux ve Bloom, 2005). Hayvanlarda, PYY3-36 tedavisinin kas ve yağ dokusunda glikoz alımını arttırdığı gösterilmiştir (van den Hoek ve ark., 2004; van den Hoek ve ark., 2007).

Dışkıda en bol bulunan KZYA olan asetat kommensal bakteriler arasında *B. thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium longum* ve *Akkermansia muciniphila* tarafından çoğunlukla karbonhidrat fermantasyonu aracılığıyla üretilmektedir (Hertli ve Zimmermann, 2022). Aynı zamanda *Blautia hydrogenotrophica* gibi asetojenik bakteriler tarafından H_2 ve CO_2 'den veya Wood-Ljungdahl yoluyla üretilmektedir (Louis ve ark., 2014). Asetat kolonositlerde, asetil-CoA'ya dönüştürülerek enerji üretimi için kullanılmaktadır (Ma ve ark., 2021). Asetat aynı zamanda diğer bakterilerin büyümesi için gerekli bir kofaktör/metabolittir. Örneğin *F. prausnitzii* ve *Roseburia* spp. gibi bütirat üreten türlerin hayatta kalmaları ve üremeleri, asetat varlığına bağlıdır (Duncan ve ark., 2004).

Kolonda bakteriler tarafından üretilen eksojen asetat ayrıca, kana girmekte ve dokular ve organlar tarafından salınan endojen asetat ile karıştırılmaktadır. Asetatın yaklaşık %70'i karaciğere ulaşmakta ve burada işlenmektedir (Den Besten ve ark., 2013). Karaciğer hücre sitozolünde, asetat asetil-CoA'ya dönüştürülmekte ve asetil-CoA kolesterol sentezinde kullanılabilir. Çekirdekte, asetat ve asetil-CoA, DNA histon asetilasyonunun ve deasetilasyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Mitokondride ise, asetil-CoA glikoz eksikliği durumunda enerji temini için veya ketogenez için kullanılabilir ve keton cisimleri periferik dokularda kullanılmak üzere kan dolaşımına katılmaktadır (Ma ve ark., 2021). Mitokondride asetil-CoA, de novo lipogenezis aracılığıyla uzun zincirli yağ asitlerine de dönüştürülebilmektedir (Puchalska ve Crawford, 2017). Asetat ayrıca glutamin ile glutamat sentezi için kosubstrat olarak kullanılmaktadır (Den Besten ve ark., 2013).

Kalp, yağ dokusu, böbrek ve kas gibi diğer dokular asetatın geri kalanını metabolize etmektedir (Den Besten ve ark., 2013). Fushimi ve ark. (2001), sıçanlarda altı günlük diyet asetat takviyesinin, gastrocnemius kasında glikojen depolamasını arttırdığını ve glikolizi azalttığını göstermiştir. Asetatın beyaz yağ dokusunda G-protein-bağlı reseptör 43'e (G-protein coupled receptor 43, GPR43) bağlanmasıyla lipid birikimi uyarılmakta ve lipoliz baskılanmaktadır (Hong ve ark., 2005). Kanser hastalarına intravenöz asetat çözeltisi uygulanması sonucunda periferik kan antikor üretiminin ve doğal öldürücü hücre aktivitesinin arttığı görülmüştür (Ishizaka ve ark., 1993).

Propiyonat esas olarak Bacteroidetes filumuna ait *Bacteroides* cinsi ile *Propionibacterium*, *Clostridium*, *Veillonella*, *Roseburia* ve *Megasphaera* cinsleri tarafından üretilmektedir (Baur ve Dürre, 2023; Hertli ve Zimmermann, 2022). Propiyonat bağırsakta glukoneogenez substratı olarak kullanılabilmekte ve ayrıca bağırsak-beyin nöral devresi aracılığıyla bağırsak glukoneogenezi gen ekspresyonunu aktive etmektedir. Bağırsakta glikoz üretimini teşvik etme konusunda en güçlü kapasiteye sahip olan KZYA'nın propiyonat olduğu bildirilmiştir (De Vadder ve ark., 2014).

Propiyonat karaciğerde GPR43'e bağlanarak hepatik glukoneogenezi baskılamaktadır (Yoshida ve ark., 2019). Propiyonatın karaciğer dokusundaki malign hücre proliferasyonunu önlediği tespit edilmiştir (Bindels ve ark., 2012). Propiyonat plazma kolesterolünü azaltarak, kolesterolün kandan hepatik alımını arttırmaktadır. Bütirat ve asetatın da söz konusu etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Nogal ve ark., 2021). Propiyonatın ayrıca sıçan karaciğer hücrelerinde kolesterol sentezini güçlü bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (Demigné ve ark., 1995). Propiyonat hem endojen lipolizi inhibe edebilmekte hem de lipoprotein lipaz ekspresyonundaki artış aracılığıyla hücre dışı lipolizi düzenleyebilmektedir. Her iki durum da dolaşımdaki lipid plazma seviyelerinin ve vücut ağırlığının azalmasına neden olmaktadır (Nogal ve ark., 2021). Chambers ve ark. (2015), inülin-propiyonat esterinin kilo alımı üzerindeki uzun vadeli etkilerini 60 aşırı kilolu yetişkinin katıldığı ve müdahale grubuna 24 hafta boyunca 10 g/gün inülin-propiyonat ester takviyesinin yapıldığı bir çalışma ile değerlendirmiştir. 24 haftalık 10 g/gün inülin-propiyonat ester takviyesinin, insan

kolonik hücrelerinden PYY ve GLP-1 salınımını önemli ölçüde uyardığı ve kilo alımını, karın içi yağ dokusu dağılımını ve intrahepatoselüler lipid içeriğini önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca propiyonatın inülin-kontrol grubunda gözlenen insülin duyarlılığındaki bozulmayı önlediği bildirilmiştir. Propiyonat genellikle “tokluk hormonu” olarak adlandırılan leptinin salgılanması aracılığıyla iştahın azalmasına neden olabilmektedir (Nogal ve ark., 2021). Al-Lahham ve ark. (2010), yüksek konsantrasyonda propiyonat ile inkübe edilen insan adipositlerinde, leptin mRNA ekspresyonunun ve leptin sekresyonunun arttığını tespit etmiştir.

Sınırlı sayıda da olsa insanlar üzerinde yapılan klinik denemelerde, KZYA ve onları üreten mikrobiyota, gelişmiş insülin duyarlılığı ve metabolik sağlıkla ilişkilendirilmiştir (Canfora ve ark., 2015). KZYA’nın emiliminin oral glikoza veya standart öğüne karşı daha düşük glisemik yanıtlara neden olduğu bildirilmiştir (Brighenti ve ark., 1995; Venter ve ark., 1990). Bu durum, insüline karşı duyarlılığın artmasıyla tutarlıdır ve yüksek oranda sindirime dirençli karbonhidrat içeren lifli gıdaların düşük glisemik indekse sahip olmasının da önemli gerekçelerinden biridir (Guarner ve Malagelada, 2003).

Bakteriler fermantasyon son ürünü olan KZYA’ların yanı sıra fumarat, süksinat ve laktat gibi ara fermantasyon ürünleri de üretmektedir. Ancak bunlar diğer bakteriler tarafından yaygın olarak kullanılmaları nedeniyle sağlıklı bireylerin dışkılarında düşük seviyelerde tespit edilmektedir. Örneğin laktat diğer bakteriler tarafından propiyonata veya bütirata dönüştürülmekte ve bu nedenle yetişkin dışkısında ihmal edilebilir seviyelerde bulunmaktadır. Bununla birlikte ülseratif koliti olan hastalarda laktat önemli ölçüde daha yüksek miktarlarda saptanabilmektedir. Bu yüksek değerlerin potansiyel bir hastalık göstergesi olabileceği düşünülmektedir (Rowland ve ark., 2018).

2.3.3.1.2. Protein Metabolizması

Kolonda proksimalden distale doğru karbonhidrat substratlarının azalması nedeniyle distal kolondaki bakteriler protein substratlarına yönelmekte ve burada proteoliz reaksiyonları yoğunlaşmaktadır. Distal kolonda proksimal kolona göre

bakteriyal büyüme daha yavaştır ve KZYA üretimi daha az olduğu için pH daha yüksektir (Guarner ve Malagelada, 2003). Kolonik mikrobiyotanın önemli bir proteolitik güce sahip olduğu bilinmektedir. MEROPS veri tabanı, bağırsak bakterilerinin peptidaz ve proteaz enzimlerini belgelemiştir (Rawlings ve ark., 2018). Bu veritabanına göre *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. ve *Lactobacillus* spp. gibi bakteri cinsleri büyük bir proteaz çeşitliliğine sahiptir (Portune ve ark., 2016). Proteinlerin sindiriminden sorumlu “putrefaktif bakteriler”in proteazları ve peptidazları aracılığıyla elastin ve kollajen gibi sindirilmemiş diyet proteinleri, konakçı pankreatik enzimleri, müsin ve bağırsak hücrelerinden dökülen endojen proteinler ve ölmüş bakterilerin protein kalıntıları anaerobik olarak metabolize edilmektedir. Bu metabolizasyon sonucunda KZYA, dallı zincirli yağ asitleri (izobütirat, izovalerat ve 2-metil bütirat), nöroaktif bileşikler (nitrik oksit, triptamin ve fenetilamin), sülfür içeren metabolitler (H_2S) ile H_2 ve CO_2 gibi gazların yanı sıra amonyak, fenoller, tiyoller ve indoller gibi bir dizi toksik olma potansiyeli olan madde de üretilmektedir (Adak ve Khan, 2019; Guarner ve Malagelada, 2003; Rowland ve ark., 2018).

“Proteolizis” olarak adlandırılan protein fermantasyonu reaksiyonu, kalın bağırsaktaki diğer bakterilere nitrojen kaynağı oluşturması bakımından önemlidir. Özellikle sakkarolitik bakteriler, putrefaktif bakterilerin proteinleri parçalaması sonucunda oluşan nitrojen ve amino asitleri bakteriyel proteine dönüştürüp üremek için kullanmaktadır (Macfarlane ve Macfarlane, 1997). Karbonhidrat fermantasyonunun aksine, protein metabolizmasının birçok ürünü konakçı sağlığı açısından toksik olma potansiyeline sahiptir. Aminoasitlerin deaminasyonu sonucu oluşan amonyak da protein fermantasyonunun toksik ürünlerinden biridir. Bu metabolitin 10 mM’dan düşük konsantrasyonlarının bağırsak epitel hücrelerindeki DNA sentezini arttırdığı ve epitel hücrelerinin morfolojisini, metabolizmasını ve yaşam süresini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Visek, 1972; Visek, 1978). Sağlıklı bireylerde kalın bağırsakta oluşan amonyak karaciğere taşınarak burada üreye dönüştürülmekte ve daha sonra idrarla atılmaktadır. Bununla birlikte, karaciğer hastalığı olanlarda vücut sıvılarında amonyak birikmesi portal sistemik ensefalopati veya hepatik komanın başlamasına neden olabilmektedir (Weber ve ark., 1987).

Potansiyel toksik metabolitlerden olan fenoller ve indoller ise kanser başlangıcıyla ilişkilendirilmiş ve bunların başka toksik etkileri olduğu da gösterilmiştir (Chung ve Gadupudi, 2011). Örneğin, triptofan metabolizmasının bir metaboliti olan skatol, malabsorbsiyon, anemi ve şizofreni dahil olmak üzere insandaki çeşitli hastalık durumlarıyla ilişkilendirilmiştir (Dalglish ve ark., 1958; Horning ve Dalglish, 1958). Ayrıca süttten kesilmiş domuzlarda, intestinal p-kresol üretiminin büyümenin baskılanmasına neden olduğu öne sürülmüştür (Yokoyama ve ark., 1982).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, memeli bağırsağından izole edilen bakterilerin, amino asitlerin katabolize edilmesi yoluyla nörotransmitterleri sentezleme kapasitesine sahip olduklarını göstermiştir. Bu nörotransmitterler gama amino bütirik asit (GABA) (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. ve *Lactococcus lactis* tarafından üretilir), norepinefrin (*Escherichia* spp. ve *Bacillus* spp. tarafından üretilir), dopamin (*Bacillus* spp. tarafından üretilir), histamin (çok sayıda bakteri türü tarafından üretilir) ve serotonin (*Streptococcus* spp., *Escherichia* spp. ve *Enterococcus* spp. tarafından üretilir) (Portune ve ark., 2016). Bu katabolik ürünler bağırsak-beyin eksenini modüle etmede ve konağın nitrojen dengesini korumada etkili bir role sahiptir (Adak ve Khan, 2019).

2.3.3.1.3. Glikozit Metabolizması

Sekonder bitki metabolitleri olan fitokimyasallardan polifenoller, çoğunlukla glikoz, galaktoz, ramnoz, ribuloz, arabinopirinoz ve arabinofuranoz birimleri gibi farklı şekerler ile konjuge olarak yani glikozitler halinde bulunmaktadır. Favonlar, favonoller, favanonlar, kateşinler, antosiyaninler, izofavonlar, hidroksisinnamik asitler ve lignanlar gibi glikozit şeklinde bulunan ve aktif olmayan polifenoller, bağırsak mikrobiyotası tarafından yapılarındaki şekerin uzaklaştırılmasıyla aktif bileşiklere dönüştürülmektedir (Adak ve Khan, 2019). Örneğin; ellagik asit (tanen) gibi bir diyet polifenolü, *Gordonibacter* türleri tarafından anti-inflamatuar özellikte bir metabolit olan ürolitin A'ya dönüştürülmektedir (Romo-Vaquero ve ark., 2015).

2.3.3.1.4. Vitamin Sentezi

Bağırsak mikrobiyotasının, biyotin, kobalamin, folatlar, nikotinik asit, pantotenik asit, piridoksin, riboflavin ve tiaminin dahil olduğu B grubu vitaminleri ve K vitamini başta olmak üzere belirli vitaminleri sentezleyebildiği, kırk yılı aşkın süredir bilinmektedir (Hill, 1997). Magnúsdóttir ve ark. (2015), 256 yaygın insan bağırsağı bakterisinin genomlarını sekiz B vitamini için biyosentez yollarının varlığı açısından sistematik olarak değerlendirmiştir. Bu değerlendirme sonucunda sekiz vitaminin her birinin 256 insan bağırsak bakterisinin %40-65'i tarafından üretildiği tahmin edilmiş ve bağırsak mikrobiyotasının önemli bir B vitamini üreticisi olduğu tespit edilmiştir. Vücutta, gıdalardan elde edilen K₁ vitamini ve *Enterobacter* sp., *Eubacterium lentum*, *Veillonella* sp. ve *Bacteroides* sp. gibi bağırsak bakterileri tarafından K₁ vitamininden de üretilebilen K₂ vitamini bulunmaktadır (Biesalski, 2016; Blacher ve ark., 2017). K₂ vitaminin koroner kalp hastalığı ve osteoporoz riskini azaltabildiği bildirilmiştir (Beulens ve ark., 2013). Mikrobiyotanın K vitamin sentezine katkısının büyüklüğü geniş spektrumlu antibiyotiklerin insan karaciğer numunelerinde önemli ölçüde azalmış K₂ vitamini konsantrasyonlarına yol açmasından anlaşılmaktadır (Conly ve Stein, 1994). Ayrıca Frick ve ark. (1967), tarafından yapılan araştırmada ağızdan sıvı ve yiyecek alamayan ve damar yolu aracılığıyla beslenen felçli hastalara 30-32 gün boyunca K vitamininden yoksun bir diyet uygulanmış ve bu hastalarda K vitamini eksikliği gelişmediği görülmüştür. Ancak bağırsak florasını etkileyen geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan ve 21-28 gün boyunca K vitamininden yoksun diyet tedavisi uygulanan hastalarda K vitamini eksikliği ve plazma protrombin düzeylerinde önemli bir azalma tespit edilmiştir.

2.3.3.1.5. Minerallerin Emilimi

Bağırsak mikrobiyota metabolitlerinden KZYA, bağırsak lümen içeriğinin asitliğini düşürerek ve bağırsak doku morfolojisini ve taşıyıcı proteinlerini değiştirerek su ve Ca⁺², Mg⁺² ve Na⁺¹ gibi minerallerin emilimini arttırabilmektedir (Musch ve ark., 2001; Younes ve ark., 2001; Whisner ve Castillo, 2018). Kolondaki asitliğin artmasının, Ca⁺²'un fitatlar ve oksalatlar gibi negatif yüklü maddelerle kompleksleşmesini önlediği düşünülmektedir. Bu moleküllerden Ca⁺²'un serbest

bırakılması, mineralin emilimini arttırmaktadır (Whisner ve Castillo, 2018). Hidroklorik asit ve KZYA'nın Ca^{+2} emilimi üzerindeki etkisinin karşılaştırıldığı bağırsak odası deneylerinde, sadece KZYA müdahalesinin kolon hücrelerinde Ca^{+2} taşınmasını arttırdığını gösterilmiştir (Mineo ve ark., 2001). Bu bulgu KZYA'ların, minerallerin emilimi üzerindeki olumlu etkisinde, bağırsak lümenindeki asitliği arttırmalarının yanı sıra başka rollerinin de olduğunu göstermektedir. Kolonositler için enerji kaynağı olarak kullanılarak ve hücresel çoğalmayı uyararak bağırsak doku morfolojisini düzenlemek KZYA'ların ilgili rollerindendir. Ayrıca KZYA anyonlarının, enterositlerin apikal membranı boyunca taşınmasındaki artışın, apikal bir Na^+/H^+ değiştiricisi olan NHE3'ün (Sodyum-hidrojen değiştirici 3, Sodium-Hydrogen Exchanger 3) aktivitesini ve ekspresyonunu arttırdığı ve böylece Na^+ ve su emilimini uyardığı bildirilmiştir (Musch ve ark., 2001).

2.3.3.2. Bağırsak Mikrobiyotasının Trofik (Geliştirici) İşlevleri

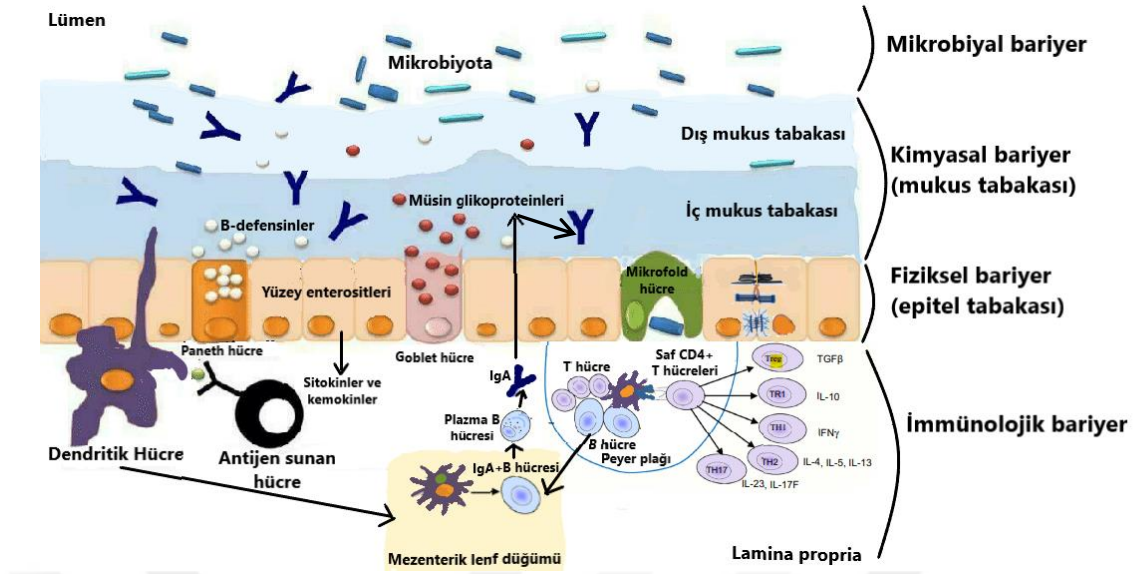
Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen KZYA'ların bağırsak epiteli bütünlüğünün korunması için gerekli substratlar olduğu bilinmektedir. Alam ve ark. (1994), mikroorganizmadan ari yetiştirilen ratların, kolonlarında kript hücrelerinin üretim hızının azaldığını ve kriptlerinin geleneksel yöntemle yetiştirilen (yaygın mikrofloraya sahip) hayvanlarındakinden daha az hücreye sahip olduğunu tespit etmiştir. Bu bulgular intralüminal bakterilerin kolonda hücre çoğalmasını etkilediğini göstermektedir. Asetat, propiyonat ve bütiratın kalın ve ince bağırsakta epitelyal hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyardığı *in vivo* olarak gösterilmiştir (Frankel ve ark., 1994). Bütirat, kolonositler tarafından tercih edilen oksidatif bir yakıt olmasının yanı sıra normal kolonositlerde çoğalmayı uyarmakta, apoptozu azaltmakta ve bir hayatta kalma faktörü olarak görev yapmaktadır (Nogal ve ark., 2021). Domuzlar üzerinde gerçekleştirilen bir *in vivo* denemede, inülin kaplı bütirat, ileumda MCT-1-mRNA'nın artmasını sağlamış ve hücre mitozu üzerinde herhangi bir etkisi olmamasına rağmen ileal mukozada apoptozun azalmasına ve ileal villus uzunluğunun %25 artmasına neden olmuştur (Lacorn ve ark., 2010). Bütirat insan kolorektal kanser hücrelerinde ise, histon deasetilazları inhibe ederek, hücre döngüsünü yavaşlatan ve apoptozu indükleyen genlerin ekspresyonunu arttırmaktadır (Han ve ark., 2018). Bütiratın bu

ikili rolü “bütirat paradoksu” veya “Warburg etkisi” olarak adlandırılmaktadır (Nogal ve ark., 2021).

2.3.3.3. Bağırsak Mikrobiyotasının Koruyucu İşlevleri

Hipokrat (MÖ 400), tüm kötülüklerin kökeninde kötü sindirim olduğunu ve ölümün bağırsaklarda oturduğunu belirterek bağırsağın kritik hastalıkları başlatan bir ‘motor’ gibi davranabileceğini öne sürmüştür. Bu hipotez bağırsak mikrobiyotasındaki patojenlerin artmasının, kommensal mikrofloranın ve mikrobiyal çeşitliliğin azalmasının veya kommensal mikrofloranın aşırı büyümesinin bağırsak lümeninden bağırsak epiteline ve dolaşıma patojen girişini arttırdığını ve bunun da ölüme yol açan sistemik sepsise neden olabildiğini ifade etmektedir (Adak ve Khan, 2019). Bu bağlamda bağırsak lümeninden bağırsak epiteline ve dolaşıma patojen girişini engellemek için çok katmanlı ve oldukça kompleks bir bağırsak bariyeri bulunmaktadır. Bağırsak bariyeri luminal mikroorganizmalara, virüslere, gıda antijenlerine ve çevresel toksinlere karşı fiziksel, kimyasal ve immünolojik bir savunma görevini üstlenirken; temel diyet besinlerinin, elektrolitlerin, amino asitlerin, KZYA’nın, şekerlerin, suyun ve seçilmiş mikrobiyal metabolitlerin bağırsak lümeninden epitele ve dolaşıma translokasyonuna seçici geçirgen bir şekilde izin vermektedir (Ghosh ve ark., 2021).

Bağırsak bariyeri birbirine bağlı/bağımlı 4 ana katmandan oluşmaktadır. Bu 4 ana katman, kesintisiz bir epitel hücre tabakasından oluşan fiziksel bariyeri, münden ve antimikrobiyal peptitlerden oluşan lümenal kimyasal bariyeri, kommensal bakterilerden oluşan mikrobiyal bariyeri ve lamina propria ile epitel tabakasinda bulunan bağışıklık hücrelerinden oluşan immünolojik bariyeri kapsamaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Bağırsak bariyeri ve bu bariyerin bir bileşeni olan immünolojik bariyerin ayrıntılı gösterimi (Adak ve Khan, 2019; Gerova, 2016; O'Hara ve Shanahan, 2006). Şekildeki dış ve iç mukus tabakası kalınlığı gerçeğe uygun olarak resmedilmemiştir. Dış mukus tabakası iç mukus tabakasının yaklaşık iki katı kalınlığındadır (Johansson ve ark., 2011).

2.3.3.3.1. Fiziksel Bariyer - Bağırsak Epiteli

Bağırsak epiteli temelde emilim, salgılama ve sindirim işlevlerine sahiptir. Ancak hem fiziksel anlamda bir bariyer olması hem de içerdiği savunma hücreleri nedeniyle önemli savunma işlevlerini de üstlenmektedir. Bağırsak epiteli basit kolumnar epitel hücrelerinden oluşan bir tek tabakadır ve bu tabaka katlanarak kript ve villus (kalın bağırsak epitelinde villus yapıları bulunmaz) yapılarını oluşturmaktadır. Bağırsak epitelini oluşturan intestinal epitel hücreleri sıkı bağlantı (tight junction), yapışkan bağlantı (adherens junction) ve desmozomlar yardımıyla mikroorganizmalara karşı fiziksel bir bariyer oluşturmaktadır. Bu organizasyon epitel bariyer bütünlüğünü korumak ve çözünen maddelerin ve sıvıların paraselüler geçişini düzenlemek için gereklidir. Desmozomlar bu organizasyondaki en büyük hücre bağlantılarıdır ve komşu iki hücrenin keratin liflerini bir cırt cırt gibi birbirine bağlamaktadır. Yapışkan bağlantılar desmozomlara benzer çapa benzeri protein kompleksleridir, ancak bunlar aktin hücre iskeletine bağlıdır (Anonim, 2021a). Bu bağlantılar sıkı bağlantıların montajı için kullanılmaktadır. Sıkı bağlantılar ise transmembran proteinleri (klaudin ve okludin), periferel membran proteinleri (zonula

okludenler) ve düzenleyici moleküller gibi çeşitli protein türlerinden oluşmaktadır. Bu proteinler sıkı bağlantıların stabilizasyonunu sağlamakta ve intestinal epitel hücreleri ile sıkı bağlantılar arasındaki moleküler sinyalleşmenin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Sıkı bağlantı, yapışkan bağlantı ve desmozom yapıları birbirleriyle etkileşim halinde çalışarak bağırsak geçirgenliğini modüle etmektedir (Antonini ve ark., 2019).

Bağırsak mikrobiyotası ve metabolitleri intestinal epitel bariyeri yapısını destekleyebilmekte veya zayıflatabilmektedir. Enteropatojenik *E. coli*, *C. difficile* ve *Clostridium perfringens* gibi bazı bakteriyel patojenlerin enterotoksinleri sıkı bağlantıların bariyer fonksiyonlarını zayıflatabilmektedir (Hecht ve ark., 1992; Saitoh ve ark., 2015; Yuhan ve ark., 1997). Bununla birlikte bağırsak epitel hücrelerinden Caco-2 hücrelerinin *Lactobacillus plantarum* DSM 2648 ve *Bifidobacterium lactis* 420 gibi probiyotiklerle tedavi edilmesi sonucunda sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunun yukarı yönde regüle edildiği gözlenmiştir (Anderson ve ark., 2010; Putaala ve ark., 2008). Ayrıca Caco-2 hücrelerine *B. lactis* 420 probiyotiği patojenik bir bakteri olan *E. coli* O157:H7'den önce uygulandığında sıkı bağlantıları *E. coli* O157:H7 kaynaklı hasardan korumuştur (Putaala ve ark., 2008). Peng ve ark. (2009), tarafından yapılan bir çalışmada bütiratın insan epitel hücrelerinde adenosin monofosfat ile aktive olan protein kinaz (adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK) aktivitesini arttırdığı ve böylece sıkı bağlantı komplekslerinin montajını düzenlediği tespit edilmiştir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından sentezlenen indol metabolitiyle ilgili bir çalışmada, mikropsuz farelerin dışkı örneklerindeki indol düzeylerinin, spesifik patojen içermeyen (specific pathogen-free) farelere göre 27 kat daha düşük olduğu gözlemlenmiş ve spesifik patojen içermeyen farelere kıyasla mikropsuz farelerde sıkı ve yapışkan bağlantı proteinleri (klaudin-7, okludin, zonula okludens-1,  -katenin ve E-kadherin)  nemli ölçüde azalmış sayılarda tespit edilmiştir. Aynı çalışmada indol kapsülleri takviyesinin, mikropsuz farelerde sıkı ve yapışkan bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu yükselterek bağırsak bariyeri bütünlüğünü restore ettiği görülmüştür (Shimada ve ark., 2013).

2.3.3.3.2. Kimyasal Bariyer - Mukus Tabakası

Epitelyal tabakayı örten mukus tabakası intestinal epitel hücrelerini lümen içindeki çeşitli kuvvetlerden ve fiziksel travmadan korumakta ve bir kayganlaştırıcı görevi görerek lümen içeriğini epitel tabakasına zarar vermeden taşımaktadır (Adak ve Khan, 2019). Bağırsak mukusu esas olarak, goblet hücreleri tarafından üretilen spesifik O-bağlantılı glikanlara (O-glikanlar) sahip olan glikoproteinlerin kompleks yığınları olan müsinlerden oluşmaktadır. İnce bağırsak ve kolonda en fazla bulunan müsin MUC2'dir (farelerde, Muc2). Mukus tabakasının kalınlığı bağırsak boyunca değişmektedir. En fazla mikroorganizma yoğunluğunu barındıran kolon, en kalın mukus tabakasıyla kaplıdır. Kolonda mukus tabakası epitele sıkı bir şekilde bağlı olan bir 'iç tabaka' ve bakteriyel proteolitik aktiviteye maruz kalan gevşek bir 'dış tabaka' olmak üzere iki katmandan oluşmaktadır (Sicard ve ark.,2017). Dış tabakada bulunan çok sayıdaki O-glikan bakteriler için, yapışma bölgesi olmalarının yanı sıra karbonhidrat ve peptit kaynağı olarak da görev yapmaktadır (Adak ve Khan, 2019; Sicard ve ark.,2017). *A. muciniphila*, *B. thetaiotaomicron* ve *Bacteroides fragilis* gibi birçok bağırsak bakterisinin müsin parçalayıcı mikroorganizmalar olduğu bilinmektedir (Antonini ve ark., 2019). İç mukus tabakası oldukça yoğun bir yapıdadır ve sağlıklı bireylerde bakterilerin nüfuz etmesine izin vermeyerek epitel hücre yüzeyini bakterilerden korumaktadır (Johansson ve ark., 2011).

Mukus bariyeri bulaşıcı hastalıkların şiddetinin düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir (Sicard ve ark.,2017). Zarepour ve ark. (2013), *S. Typhimurium* ile enfekte olan vahşi tip (wild type, WT) C57BL/6 farelerinde Muc2 salgılanmasında artış olduğunu gözlemlemiştir. Muc2 eksikliği olan fareler *S. Typhimurium* ile enfekte olduğunda ise WT farelerine göre önemli ölçüde daha yüksek sekal ve karaciğer patojen yükleri taşıyarak ve önemli ölçüde daha yüksek bariyer bozulması ve daha yüksek ölüm oranları geliştirerek enfeksiyona karşı dramatik bir duyarlılık göstermiştir. Bu bulgular MUC2'nin enfeksiyon sırasında çok önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Willemsen ve ark. (2003) tarafından yapılan bir çalışmada, KZYA'nın (asetat, propiyonat ve bütirat) en etkilisi bütirat olmak üzere bağırsak epiteli yakınındaki subepitelyal miyofibroblastlarda ve epitelyal hücrelerde

prostaglandin üretimini artırarak MUC2'nin gen ekspresyonunu uyardıkları gözlenmiştir.

2.3.3.3.3. Mikrobiyal Bariyer

Bağırsak mikrobiyotası sağlık sırasında ve antibiyotik maruziyetinin yokluğunda, patojen mikroorganizmaların bağırsak kanalında kolonize olmalarını ve çoğalmalarını etkili bir şekilde engellemektedir. Bu fenomen “intestinal kolonizasyon direnci” olarak adlandırılmaktadır (Lawley ve Walker, 2013). Yerleşik bağırsak mikrobiyotasının kolonizasyon direnci olgusu açısından önemi ilk olarak 1950'lerde Bohnhoff ve ark.'nın (1955) antibiyotik tedavisinin fareleri enfekte etmek için gereken *S. Typhimurium* dozunda 100.000 kat azalmaya yol açtığını göstermesiyle fark edilmiştir. Günümüzde halen memeli bağışıklık sisteminin insan vücudunu patojenlerden bu derecede koruyan hiçbir unsuru keşfedilmemiştir (Lawley ve Walker, 2013). Yerleşik mikroorganizmaların patojen kolonizasyonunu nasıl önlediği uzun yıllardır araştırılmaktadır ve bu konuda birçok kolonizasyon direnci mekanizması önerilmiştir. İlgili mekanizmalar arasında kommensaller ve patojenler arasında ortak kullanılan besinler ve nişler için meydana gelen rekabet ve bu bağlamdaki kommensal-patojen etkileşimi yer almaktadır.

Kommensaller ve patojenler aynı ekolojik alanı paylaştıklarından, gastrointestinal müsinlerin bağlanma yerleri için birbirleri ile rekabet etmektedirler. İstilacı patojenlerin bağırsaklarda kolonize olabilmeleri için, kommensaller tarafından yoğun bir şekilde kolonize edilmiş dış mukus tabakası boyunca gezinmeleri ve gastrointestinal müsinlerin bağlanma yerleri için kommensaller ile rekabet etmeleri gerekmektedir (Lawley ve Walker, 2013). Yapılan çalışmalarda, bakterilerin ve diğer mikroorganizmaların uygun bir yüzey ve ortam bulduklarında, biyofilm oluşturma yönünde kuvvetli bir eğilim gösterdikleri bildirilmiştir. Bu yüzeyler, katater, kalp kapakları ve diğer medikal protezler gibi basit ve tekli yapıda olabileceği gibi toprak, ağız boşluğu ve sindirim kanalı gibi daha kompleks ortamlar da olabilmektedir (Göker, 2019). Bağırsaktaki bazı mikroorganizmalar da birbirlerine ve mukus tabakasının lümenine bakan dış yüzeyine bağlanarak mukozal biyofilm oluşturabilmektedir (de Vos, 2015). Biyofilm yapısı, istilacı protistlere ve bakterilere, çevresel moleküllere ve

bağışıklık hücrelerine karşı koruyucu bir bariyer görevi görmektedir (Motta ve ark., 2021). Da Re ve ark. (2013), fare gastrointestinal kanalında, kommensal *E. coli* suşları tarafından oluşturulan biyofilm yapısının, benzer bir ekolojik nişi işgal eden enteroagregatif *E. coli* ve *K. pneumoniae* patojen bakterilerine karşı kolonizasyon direncini arttırdığını bildirmiştir. Yerli mikrobiyal topluluk tarafından kullanılan alternatif bir strateji, rakip patojenik bakterilerin büyümesi için gerekli olan besin maddelerinin tercihli tüketimidir. Örneğin kommensal *E. coli*, organik asitler, amino asitler ve diğer besinler için patojenik enterohemorajik *E. coli* O157:H7 ile rekabet etmektedir (Momose ve ark., 2008a, 2008b). Sonuç olarak bağırsak mikrobiyotası, ortak sınırlı kaynakları tüketerek rakip patojenlerin aç kalmasına neden olmakta ve böylece patojenin büyümesini sınırlamaktadır (Wilson ve Perini, 1988).

Kommensal bakteriler aynı veya benzer bakteri türlerinin üyelerini spesifik olarak inhibe eden bakteriyosin denilen protein yapıdaki toksinleri üretmektedir. Örneğin kommensal *E. coli* suşu, patojenik enterohemorajik *E. coli* O157:H7 suşunun büyümesini doğrudan engelleyen bakteriyosin üretmektedir (Lyon ve Olson, 1997). Kommensaller aynı zamanda pH gibi konak çevre koşullarını değiştirerek de patojen kolonizasyonunu engelleyebilmektedir. Bağırsaktaki bazı kommensal bakteriler belirli bağırsak patojenlerinin büyümesini engellemek için yerel pH'yı değiştirebilen KZYA üretmektedir (Kamada ve ark., 2013). Örneğin; *Bifidobacterium* türleri ürettiği asetatın ortamı asitleştirmesi yoluyla enterohemorajik *E. coli* O157:H7 patojeninin kolonizasyonunu bloke etmektedir (Fukuda ve ark., 2011).

Diğer bir mekanizma ise kommensal bakterilerin spesifik metabolitlerin üretimi yoluyla patojen virülansını ve büyümelerini engellemesidir. Bütirat *S. Enteritidis* ve *S. Typhimurium*'daki Tip III salgılama sistemi proteinlerini kodlayanlar dahil olmak üzere birçok virülans geninin ekspresyonunu azaltmaktadır (Gantois ve ark., 2006). Kommensaller ayrıca virülans aktivitesi için gerekli koşulları değiştirerek de patojen virülansını inhibe edebilmektedir. Patojenlerin virülans aktivitesi için gerekli koşullardan biri ortamda yeterli O₂ bulunmasıdır. Örneğin *Shigella flexneri* tarafından virülans faktörlerinin etkili bir şekilde salgılanması için ortamda yeterli O₂ varlığı gereklidir (Marteyn ve ark., 2010) Bağırsak lümenindeki O₂ yoğunluğu bağırsak sağlığını doğrudan etkilemektedir. Bağırsak homeostazına, Firmicutes ve

Bacteroidetes şubelerinin zorunlu anaerobik üyelerinin baskınlığı aracılık ederken, fakültatif anaerobik Enterobacteriaceae'nin (Proteobacteria şubesi) genişlemesi bağırsak disbiyozunun yaygın bir belirteçidir. O₂ yoğunluğuna dayalı bu bağırsak homeostazı intestinal mikrobiyota metabolitleri tarafından sağlanabilmektedir. Örneğin; bağırsak homeostatik koşulları altında, intestinal epitel hücreleri tarafından sentezlenen peroksizom proliferatör aktive edici reseptör-gama (Peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR- γ), bütirat tarafından uyarılmaktadır. PPAR- γ sinyalizasyonu, kolonik epitel hücrelerinin enerji metabolizmasını β -oksidasyona doğru yönlendirerek O₂'nin luminal biyoyararlanımını sınırlamaktadır. PPAR- γ sinyalizasyonu ayrıca indüklenebilir nitrik oksit sentazı kodlayan gen olan *Nos2*'nin epitelyal ekspresyonunu azaltarak kolon lümenindeki nitrat seviyelerini azaltmaktadır (Byndloss ve ark., 2017). Anaerobik bakteriler “nitrat solunumu” adı verilen reaksiyon esnasında nitratı bir elektron alıcısı olarak kullanarak nitrite indirgemektedirler (Stewart, 1988). Zorunlu anaerobik olan ve KZYA üreten bakteriler bu yolla nitrat ve oksijen varlığını sınırladıkları ortamda, kuvvetli bir şekilde büyürken, aynı zamanda fakültatif anaerobik Enterobacteriaceae'nin disbiyotik genişlemesini de önleyebilmektedir (Byndloss ve ark., 2017). Rivera-Chavez ve ark. (2016), streptomisin antibiyotiği tedavisinin fare bağırsak lümeninde kommensal, bütirat üreten Clostridia'yı tükettiğini, bunun da bütirat seviyelerinin azalmasına, epitelyal oksijenasyonun artmasına ve *S. Typhimurium*'un aerobik genişlemesine yol açtığını bildirmiştir. Söz konusu çalışmada artan aerobik solunumun, nitrat solunumu ile sinerji oluşturarak *S. Typhimurium*'un fekal-oral geçişini sağladığı da gösterilmiştir. Antibiyotik tedavisi olsun veya olmasın bağırsak enfeksiyonları, oksijen mevcudiyetini artırarak bağırsak disbiyozuna ve dolayısıyla hastalık riskini artıran patojenik bakterilerin çoğalmasına neden olmaktadır (Chen ve Vitetta, 2020). Bu nedenle bağırsak mikrobiyotasının intestinal ortamın oksijence fakirleşmesi için sağladığı katkılar, bağırsak homeostazının sürdürülmesinin yanı sıra enflamasyon oluşumunun, ilerlemesinin ve enflamasyona dayalı hastalıkların önlenmesi açısından da oldukça önemlidir (Byndloss ve ark., 2017).

2.3.3.3.4. İmmünolojik Bariyer

Bağırsak epitelinde bulunan enterositler, mikrofild (M) hücreler, paneth hücreler ve bağırsakla ilişkili lenfoid dokuda bulunan dendritik hücreler bağırsak lümenindeki yararlı ve zararlı mikroorganizmaları birbirinden ayırt edebilmekte ve böylece vücudun yararlı mikroorganizmalara karşı immün yanıt oluşturmalarını engellemektedir. Bu işlevi hücre yüzeylerinde, spesifik organellerinin içinde ve sitoplazmalarında bulunabilen ve “kalıp tanıma reseptörleri” (Pattern recognition receptors; PRRs) olarak adlandırılan bir reseptör grubu ile yapmaktadırlar (Lawley ve Walker, 2013). Bu reseptörler “Toll benzeri reseptörler” (Toll like receptors, TLRs) ve “Nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı reseptörleri” (Nucleotide-binding oligomerization domain/caspase recruitment domain isoforms, NODs/CARs) olarak bilinen iki farklı reseptör grubudur. Bu kalıp tanıma reseptörleri, patojenlerle ilişkili molekülleri ve kalıpları tanımaktadır (Adak ve Khan, 2019; Yörümez, 2017). İlgili moleküller ve kalıplardan bazıları bakteriyel karbonhidratlar (lipopolisakkaritler), mannoz, nükleik asitler (bakteriyel ya da viral DNA veya RNA), peptidoglikanlar, lipoteikoik asitler, lipoproteinler ve fungal glukanlardır (Akira ve ark., 2006; O’Hara ve Shanahan, 2006). TLR1, TLR2 ve TLR6’nın alt aileleri lipitleri, TLR7, TLR8 ve TLR9 nükleik asitleri, TLR5 fagellini ve TLR4 ise lipopolisakarit, fibronektin ve bitki diterpen paklitaksel gibi birçok farklı ligandı tanıyabilmektedir (Akira ve ark., 2006). Bakteriyel peptidoglikan tabakasının γ -d-glutamil-mezo-diaminopimelik asit ve muramil dipeptidini içeren sitozolik antijenleri ise NOD reseptörleri tarafından tanınmaktadır (Adak ve Khan, 2019).

Enterositler, kalıp tanıma reseptörleri aracılığıyla patojen mikroorganizmaları algılamaları sonucunda antimikrobiyal peptitler, sitokinler, immünoglobulin A (IgA) ve kemokinler salgılamakta ve böylece vücudun doğal ve adaptif immün sistemlerini aktive etmektedir. Yüzey enterositleri, enfeksiyonlu bölgeye doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık tepkilerini uyaran ve yönlendiren kemokinler ve sitokinler salgılayarak lümen mikro ortamında afferent tehlike sensörleri olarak görev yapmaktadır (O’Hara ve Shanahan, 2006; Shanahan, 2005). Epitel tabakasının alt kısmında sindirim kanalı ile ilişkili lenf dokusu bulunmaktadır ve bu dokuyu temsil eden plaklara “peyer plakları” denilmektedir. Peyer plakları içerisinde vücudun doğal ve immün sistemine

ait olan hücreler vardır. Bu hücrelerden biri epitel hücreleri arasına yerleşmiş olan “Mikrofold (M) hücreleri”dir. M hücreleri bağırsak lümenindeki patojen mikroorganizmalara ait antijenleri endositoz yoluyla almakta ve bu antijenlere ait bilgileri ekzositozla alt tabakadaki “dendritik hücreler”e ve diğer antijen sunan hücrelere iletmektedir. Dendritik hücreler gövdeleri sindirim kanalı ilişkili lenfoid dokuda bulunan bağışıklık sistemi hücreleridir ve bunlar sıkı bağlantıları bozmadan, enterositler arasındaki boşluklara girerek, lümene doğru uzattığı uzun ayakları ve yine PRR’leri aracılığıyla mukus tabakasında ve lümende bulunan patojen mikroorganizmalara ait antijenleri tanımakta ve bu bilgiyi efektör veya düzenleyici T hücreleri ile paylaşmaktadır (O’Hara ve Shanahan, 2006). Dendritik hücreler aynı zamanda canlı kommensal bakterileri yutarak birkaç gün boyunca tutabilmekte ve kommensal bakterilere karşı bağışıklık tepkilerinin lokal olarak uyarıldığı mezenterik lenf düğümüne gidebilmektedir. Böylelikle mezenterik lenf düğümü bir bekçi görevi görerek kommensal bakterilerin iç ortama girişini engellemektedir. Bu, kommensal bakterilere karşı oluşan bağışıklık tepkilerinin, sistemik bağışıklık tepkilerine zarar vermeden lokal olarak indüklenmesini sağlamaktadır (Macpherson ve Uhr, 2004). Antijen sunan hücreler bu savunma hücrelerinden aldıkları bilgiyi lenfositler gibi bağışıklık sistemi hücrelerine aktarmakta ve bağışıklık sistemi hücreleri de patojenlere karşı sitokin, kemokin ve Ig A gibi enflamatuar maddeler salgılamaktadır (O’Hara ve Shanahan, 2006). Lenfoid dokuda bulunan bağışıklık hücrelerinden bir diğeri epitel hücreleri arasında yer alan “paneth hücreleri”dir. Paneth hücreleri sitoplazmalarında bulunan nükleotid bağlayıcı oligomerizasyon alanı içeren protein 2 (Nucleotide-binding oligomerization domain protein 2, NOD2) reseptörü aracılığıyla lümendeki mikrobiyal patojenleri algılamakta ve β -defensin salgılayarak patojenleri inhibe etmektedir (Şekil 2.1.) (Adak ve Khan, 2019).

Bağırsak dokusuyla bağlantısı bulunan yukarıda sayılan hücre grupları, adeta organize bir ekip gibi iş görerek bağırsak dokusunu ve vücudu patojen istilasına karşı korumaktadır. Bağırsaklardaki patojen mikroorganizmalara karşı aktivite gösteren tüm bu savunma sisteminin en önemli özelliği, patojenlerle savaşırken kommensal-yararlı mikroorganizmalara karşı aktivite göstermemeleridir (Yörümez, 2017). Birçok kalıp tanıma reseptörü ligandı, kommensal bakteriler tarafından eksprese edilmektedir,

ancak sağlıklı bağırsak bu bakterilere karşı inflamatuvar yanıtlara neden olmamaktadır (O'Hara ve Shanahan, 2006). Tersine, *B. thetaiotaomicron* ve *Lactobacillus reuteri* gibi bazı kommensal bakteriler, çeşitli enteropatojenik bakterilerin neden olduğu proinflamatuvar tepkileri azaltarak koruyucu etkiler göstermektedir (Kelly ve ark., 2004; Ma ve ark., 2004). Ayrıca Vaishnava ve ark. (2008) tarafından yapılan çalışmada, belirli kommensal bakterilerin TLRs tarafından tanınmasının, özellikle *S. Typhimurium*'u hedefleyebilen ve sistemik istilayı sınırlayabilen doğal antimikrobiyal aktiviteyi tetiklediği bildirilmiştir.

Bağırsak bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli rollere sahip olan diğer bir mikrobiyota unsuru KZYA'lardır. KZYA'lar kolonik düzenleyici T (Treg) hücrelerinin üretimini arttırmaktadır. Kolonik Treg hücreleri ise efektör CD4⁺T (Teff) hücrelerinin proliferasyonunu sınırlayarak bağırsak homeostazisini düzenlemekte ve inflamasyonu kontrol etmektedir (Şekil 2.2) (Smith ve ark., 2013). Smith ve ark. (2013) fare modelleri üzerinde yaptıkları araştırmada, KZYA ile *in vivo* tedavinin, kolondaki cTregs FoxP3 ve IL-10 ekspresyonunu arttırdığını ve fareleri artan Treg hücre sayısına bağlı bir şekilde, deneysel olarak indüklenen kolite karşı koruduğunu göstermiştir.

2.3.3.4. Bağırsak Mikrobiyotasının Nörolojik İşlevleri

Beyin-bağırsak eksen kavramı 19. yüzyılda ve 20. yüzyılın başlarında, Beaumont, Darwin ve Cannon'un öncü gözlemleri ve Ivan Pavlov'un artık klasikleşmiş fizyolojik çalışmaları sonucunda ortaya çıkmıştır. Daha yakın zamanlarda, mikrobiyotanın sağlık üzerindeki öneminin anlaşılmasıyla birlikte beyin-bağırsak eksen kavramı, bağırsak mikrobiyotası ve beyin arasındaki karmaşık bir iletişim ağını temsil eden mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenine genişletilmiştir. Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksen kavramı mikrobiyotayı, bağırsak dokusunu, merkezi sinir sistemini (MSS), otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dallarını, enterik sinir sistemini ve nöroendokrin ve nöroimmün sistemleri kapsamaktadır. Mikrobiyota ve beyin arasındaki çift yönlü iletişim stres reaktivitesi, mental sağlık ve ağrı algısı gibi merkezi sinir sistemi tarafından yürütülen çeşitli nöral fonksiyonların yanı sıra gastrointestinal sistem fonksiyonlarını da etkilemektedir (Borre ve ark., 2014).

Merkezi sinir sistemi, otonom sinir sistemi aracılığıyla bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve işlevini etkileyebilmektedir. Bu yukarıdan aşağıya modülasyon gastrointestinal hareketliliğin ve geçişin düzenlenmesi, mukus salgılanması, bağırsak bariyerinin geçirgenliği ve nörotransmitterlerin lümene salınımı aracılığıyla dolaylı olarak meydana gelebilmektedir. Aynı zamanda norepinefrin ve postsinaptik sempatik terminallerden salınan olası diğer nörotransmitterler tarafından bağırsak mikrobiyal gen ekspresyonunun ve fonksiyonunun doğrudan modüle edildiği de bildirilmiştir (Horn ve ark., 2022).

Bağırsak mikrobiyomunun beyine etkileri ise başlıca nöral, nöro-endokrin ve immünolojik yollar aracılığıyla gerçekleşmektedir (Horn ve ark., 2022).

2.3.3.4.1. Nöral Etkileşim Yolu

Gastrointestinal mikrobiyota ile beyin arasındaki direkt nöral iletişim her iki yönde de esas olarak, en uzun ve en karmaşık sinir olan vagus siniri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Vagus siniri ve gastrointestinal mikrobiyota arasındaki temas doğrudan değildir çünkü vagus sinirinin afferent lifleri epitel tabakasını geçememektedir. Yine de bu lifler mikrobiyotanın veya mikrobiyal ürünleri TLRs aracılığıyla tanıyan enteroendokrin hücrelerin sinyallerini algılayabilmektedir (Aragón, 2022). Ek olarak, enteroendokrin hücrelerin bir alt kümesi olan nöropod hücreleri, enterik sinir sisteminin plexuslarıyla dolayısıyla da vagus siniri ile iletişim halinde olan nöronal devrelerle sinaps yapabilmektedir (Balaguer-Trias ve ark., 2022; Bistoletti ve ark., 2020). Malick ve ark. (2015), tarafından ratlarla yapılan vagotomi çalışması, vagotominin *Lactobacillus helveticus* ve *B. longum* türlerinin merkezi sinir sistemi ile sinyalizasyonunu bloke ettiğini ve bu bakterilerin ruh halini değiştiren, antidepresan etkilerinin kaybolmasına neden olduğunu göstermiştir. Bu çalışma sonucunda söz konusu suşların aracılık ettiği davranışsal etkilerin bozulmamış vagal sinir aktivasyonuna bağlı olarak gerçekleştiği anlaşılmış ve dolayısıyla mikrobiyota-beyin ekseninde vagus sinirinin önemi ortaya konmuştur (Aragón, 2022). Bununla birlikte birçok gözlemlerde vagotomiden sonra bağırsakların düzgün çalışmaya devam ettiği kanıtlanmıştır. Çünkü araştırmalar beyin-bağırsak eksenindeki impulsların

%90'nın bağırsaklardan beyne iletildiğini ve yalnızca %10'unun beyinden bağırsaklara iletildiğini ortaya koymaktadır (Góralczyk-Binkowska ve ark., 2022).

Mikrobiyotanın beyin fonksiyonları üzerinde etki gösterdiği diğer nöral yolak kan-beyin bariyeridir (KBB). Bilindiği üzere KBB, beyni dolaşımdaki kandan sıkıca ayırarak terapötik ilaçların beyne girişini önlemekte ve beyni yaralanmalardan ve hastalıklardan korumaktadır. Enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve beyin hasarı, KBB'nin bütünlüğünü değiştirerek dolaşım sistemindeki zararlı ürünlerin beyne geçişinin artmasına neden olabilmektedir (Liu ve ark., 2022). Birçok çalışma KZYA'nın kan-beyin bariyeri bütünlüğünün korunmasında önemli katkıları olduğunu göstermiştir (Liu ve ark., 2022). Li ve ark. (2016) travmatik beyin hasarına tabi tutulan farelere intraperitoneal yolla uygulanan sodyum bütiratın nörolojik eksiklikleri, beyin ödemi, nöronal değişimi ve KBB hasarını hafifletebileceğini ve ayrıca travmatik beyin hasarına karşı koruma sağlamak için beyindeki okludin ve zonula okludens-1 bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu artırabileceğini bildirmiştir. Araştırmacılar sodyum bütiratın söz konusu koruyucu etkilerinin, KBB'nin bozulmasının ardından onarılmasıyla ilişkilendirilebileceğini belirtmiştir. Ayrıca KZYA endotel hücrelerinde bol miktarda eksprese edilen taşıyıcı hidrojene bağımlı veya sodyuma bağımlı monokarboksilat taşıyıcılar aracılığıyla kan-beyin bariyerini geçebilmektedir (Vijay ve Morris, 2014). KZYA kan-beyin bariyerini geçerek beyinde öğrenmeyi, hafızayı, davranışı ve hastalık ilerlemesini doğrudan etkileyebilmektedir. KZYA'ya ek olarak, dallanmış zincirli amino asitler, GABA ve indol türevleri gibi diğer birçok bağırsak mikrobiyota metaboliti beyin üzerinde kapsamlı etkiler göstermek için kan-beyin bariyerini geçebilmektedir (Liu ve ark., 2022).

2.3.3.4.2. Nöroendokrin Etkileşim Yolu

Bağırsak mikrobiyota metabolitleri, anoreksijenik hormonlar (PYY, GLP-1 ve kolesistokinin) ve periferik hormonlar (leptin, ghrelin ve insülin) üretilmesi için enteroendokrin hücreleri uyatabilmektedir (Liu ve ark., 2022). Bu tür hormonların hipotalamusla ve periferik organ ve dokularla etkileşimi iştah ve tokluğun düzenlenmesinde kilit bir rol oynamaktadır ve bu sinyal sistemlerinin düzensizliği, obezite ve gıda bağımlılığı ile ilişkilendirilmiştir (Burger ve Berner, 2014; Frank ve

ark., 2021). GLP-1 ve PYY dahil olmak üzere anoreksijenik hormonlar KBB'yi geçerek beyinde proopiomelanokortin nöronlarını aktive edebilmektedir ve bu nöronlar iştah baskılayıcı özellikteki peptitlerin salgılanmasını sağlamaktadır (Liu ve ark., 2022). GLP-1'in normal glisemide sağlam kan-beyin bariyeri üzerinden glikoz alımını azalttığı tespit edilmiş ve plazma glikozu arttığında intraserebral glikoz dalgalanmasını sınırlayarak beyni koruyabileceği öne sürülmüştür (Lerche ve ark., 2008).

Önceki bölümlerde bahsedildiği üzere, bağırsak bakterileri amino asit katabolizması sonucunda GABA, asetilkolin, histamin, serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitterler üretebilmektedir. Söz konusu nörotransmitterlerin dahil olduğu serotonerjik, dopaminerjik ve adrenerjik yollar beyinde anksiyete, tepkisellik, asabiyet, ruh hali, öğrenme, uyku düzeni, iştah, cinsellik, keyif, mutluluk, motivasyon ve konsantrasyon gibi birçok bilişsel, duygusal ve psikolojik olgunun oluşmasında rol almaktadır (Drevets, 2001). GABA gibi bazı bağırsak mikrobiyota metabolitlerinin iştahı düzenlemek için nörotransmitter görevi gördüğü bilinmektedir. Kim ve ark. (2015), GABA sinyal yolları bozulan farelerde süten kesme sonrası dönemde beslenme ve büyümede azalma, nöropeptit Y'nin tetiklediği hiperfaji ve iştahta körelme meydana geldiğini bildirerek GABA'nın iştah düzenlemesindeki rolüne açıklık getirmiştir. Bağırsak mikrobiyotası ayrıca MSS'nin ana uyarıcılarından biri olan glutamik asidin seviyesini ve metabolizmasını etkilemektedir (Góralczyk-Binkowska ve ark., 2022). *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*, glutamik asit üretiminde rol oynayan iki merkezi cinstir (Ortega ve ark., 2022). Fizyolojik koşullar altında, glutamik asit öğrenme ve hafızanın temelidir. Bu nedenle, hafıza bozukluklarının ve sinirsel yorgunluğun tedavisinde yaygın olarak uygulanmaktadır. Bununla birlikte, bu asidin bolluğu, glutamaterjik reseptörlerin aşırı aktivasyonuna neden olmakta ve bunun sonucunda nöronlara zarar vermektedir (Góralczyk-Binkowska ve ark., 2022).

Bağırsak mikroorganizmaları nöroendokrin sinyalleşmedeki birçok önemli metabolitin öncüsü ve esansiyel bir amino asit olan triptofanın, kinürenin, indoller ve triptamin gibi çeşitli metabolitlere dönüşümünün modülasyonunda da kritik bir rol oynamaktadır. Triptofan metabolitleri, kan dolaşımı veya vagal afferent sinyalizasyonu aracılığıyla MSS üzerinde etki gösterebilmektedir. Serotonin triptofan

metabolitlerinden biridir. Vücuttaki serotoninin büyük çoğunluğu (%95) enterokromaffin hücrelerinde üretilmekte ve depolanmaktadır (Horn ve ark., 2022). Mikrobiyal metabolitlerin enterokromofin hücreleri serotonin üretimi ve salınımı için uyardığı bildirilmiştir (Yano ve ark., 2015). Wikoff ve ark. (2009), yaptıkları çalışmada mikropsuz farelerin, normal bağırsak mikrobiyomuna sahip olan farelere kıyasla yarısı kadar serotonine sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Serotonin myenterik pleksus nöronlarının stimülasyonunu indükleyerek gastrointestinal hareketliliği arttırmakta ve bağırsak geçiş süresini kısaltmaktadır (Yano ve ark., 2015).

Diğer bir triptofan metaboliti, sentezi *Lactobacillus* türleri tarafından modüle edilen kinürenindir. Kan-beyin bariyerini geçebilen kinüreninin, Alzheimer hastalığı ve depresyonda bildirilen nöroinflamasyon ve nörodejenerasyona aracılık ettiği de bildirilmiştir (Horn ve ark., 2022; Kennedy ve ark., 2017). Laktobasiller tarafından üretilen ve bir reaktif oksijen türü olan hidrojen peroksit, bağırsaklarda triptofandan kinüreninin sentezinde görev alan indolamin-2,3-dioksijenaz (IDO1) enziminin ekspresyonunu inhibe ederek konakçı kinürenin metabolizmasını baskılamaktadır (Marin ve ark., 2017; Valladares ve ark., 2013). Örneğin *Lactobacillus johnsonii* ile beslenen ratlarda *L. johnsonii* tarafından üretilen hidrojen peroksit, IDO1 aktivitesini ortadan kaldırarak serum kinürenin seviyelerini azaltmıştır ve ayrıca bu ratlarda serotonin düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. (Valladares ve ark., 2013). Marin ve ark. (2017) tarafından yapılan araştırmada ise umutsuzluk davranışı sergileyen kronik stresli farelerde spesifik olarak azalan *Lactobacillus* bolluğu ve dolaşımdaki daha yüksek kinürenin konsantrasyonları artan depresyon benzeri davranışla ilişkilendirilmiş ve *Lactobacillus* tedavisiyle davranışsal anormalliklerin iyileştiği gözlenmiştir.

Triptofan metabolitlerinin üçüncü bir grubu, yalnızca bağırsak mikroorganizmaları tarafından üretilen indollerdir (Horn ve ark., 2022). Bağırsak mikroorganizmaları, triptofandan serotonin ve kinürenin üretiminde yalnızca modülatör bir rol oynarken, indol yolu tamamen mikroorganizma bağımlıdır. Çünkü yalnızca belirli mikroorganizmalar, triptofandan indol üretimi için gerekli olan triptofanaz enzimine sahiptir (Taleb, 2019). Örneğin indol-3-propiyonik asit (IPA), triptofanaza sahip olan *Clostridium sporogenes* tarafından sentezlenmektedir. IPA,

hidroksil radikallerini nötralize eden ve mukozal homeostazı kolaylaştırmak için bağırsak hücrelerindeki pregnane X reseptörü dahil olmak üzere çeşitli reseptörlere bağlanabilen nöroprotektif bir maddedir. IPA beyinde hidroksil radikallerini nötralize etmekte, DNA hasarını azaltmakta ve β -amiloid fibrili oluşumunu önlemektedir. *Lactobacillus* türleri tarafından üretilen indol-3-aldehit de nöroprotektif özellikleri bulunan bir metabolittir. İndol-3-aldehit bağırsak bağışıklık hücrelerindeki aril hidrokarbon reseptörü (AhR) üzerinde etki ederek antiinflamatuvar bir sitokin olan interlökin-22'nin artmasını sağlamaktadır (Pappolla ve ark., 2021).

2.3.3.4.3. İmmünolojik Etkileşim Yolu

Bağırsak mikroorganizmalarının hücre duvarı bileşenleri ve bazı mikrobiyal metabolitler nöroenflamasyonda önemli bir rol oynamaktadır. Örneğin, Gram negatif mikroorganizmaların hücre duvarında bulunan lipopolisakaritler (LPS) ve mikropla ilişkili moleküler modeller (Microbe Associated Molecular Patterns, MAMPs), enterik nöronlar veya vagal afferentler üzerindeki reseptörlerle (TLRs) ve sindirim kanalı ilişkili bağışıklık hücreleriyle lokal olarak etkileşime girerek doğuştan gelen bağışıklık sistemini sitokinler üretmesi için sürekli olarak uyarmakta ve bağırsak mukoza yüzeyinde başlayarak beyin de dahil olmak üzere tüm vücudu etkileyen bir bağışıklık aktivasyonu oluşturmaktadır (Galland, 2014; Horn ve ark., 2022). Maes ve ark. (2008) 28 majör depresyon hastası ile gerçekleştirdikleri çalışmada, majör depresyona Gram negatif enterobacteria bakterilerinin LPS'sine karşı artan serum immünoglobulin M (IgM) ve IgA düzeylerinin eşlik ettiğini ve artan IgM-IgA değerlerinin, yorgunluk, otonomik ve gastrointestinal semptomlar ve subjektif enfeksiyon hissi gibi majör depresyon ve kronik yorgunluk sendromunu anımsatan semptomlarla ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. LPS'nin insanlara nanogram miktarlarda parenteral olarak uygulanması (0,4 ng/kg vücut ağırlığı), proinflamatuvar sitokinler IL-6 ve TNF- α 'nın plazma konsantrasyonunu, tükürük ve plazma kortizol seviyesini ve plazma norepinefrin seviyesini arttırmıştır. Bu değişikliklere depresif ruh hali, artan kaygı ve duygusal uyarılara ilişkin uzun süreli hafızanın bozulması eşlik etmiştir (Grigoleit ve ark., 2011). *Clostridium*, *Proteus* ve Enterobacteriaceae gibi bakteriler proteinleri ayrıştırırken güçlü bir nörotoksin olan amonyak üretmektedir. Bu maddenin kandaki yüksek konsantrasyonu, amonyağın MSS'den uzaklaştırılmasından sorumlu olan alfa-

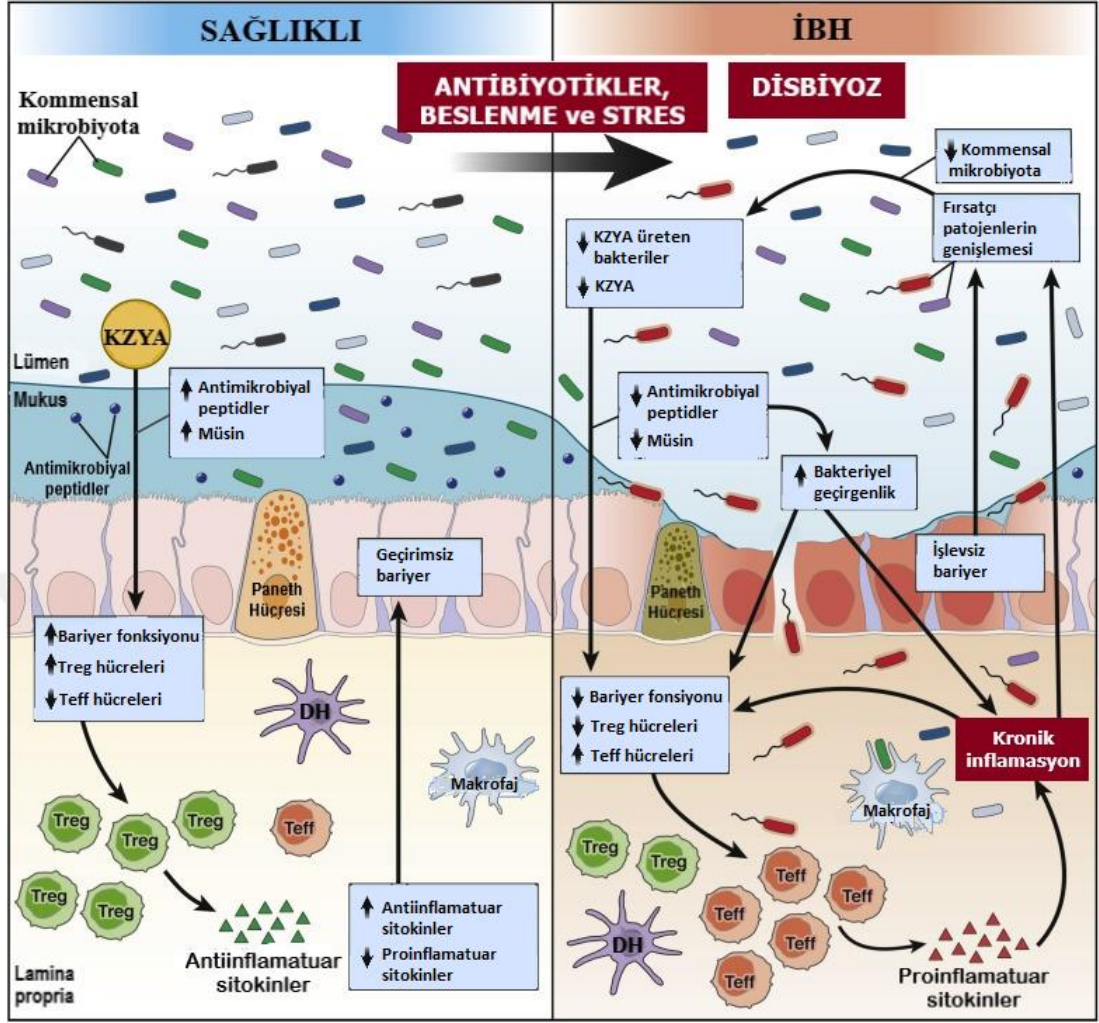
ketoglutarik asit eksikliğine yol açmakta ve sonuç olarak nörolojik semptomların büyümesine neden olmaktadır (Góralczyk-Binkowska ve ark., 2022; Thorn ve Greenman, 2012).

Bağırsak mikrobiyomu ayrıca MSS'deki mikroglia hücrelerinin olgunlaşmasını ve işleyişini doğrudan etkileyebilmektedir. Mikroglia, beyindeki bağışıklık hücrelerinin çoğunu oluşturmaktadır ve bağırsak bakterileri bu hücrelerin düzgün çalışmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bir kemirgen çalışmasında, normal mikrobiyomlu farelere kıyasla mikropsuz farelerin çeşitli beyin bölgelerinde daha az sayıda olgun mikroglia olduğu ve mikrogliaların yapısal kusurlara sahip olduğu gözlemlenmiştir. Mikropsuz farelerin içme suyuna 4 hafta boyunca eklenen KZYA karışımı mikrogliaların olgunlaşmasını sağlamış ve mikroglia kusurlarını büyük ölçüde onarmıştır (Erny ve ark., 2015). Mikropsuz farelerle yapılan başka bir çalışmada, mikroglialarda fonksiyonel kusurlar bulunmuş ve sonuç olarak, bağışıklık fonksiyonunda bir bozulmaya işaret eden proinflamatuvar sitokinler IL-1B, IL-6 ve TNF- α yüksek seviyelerde tespit edilmiştir (Horn ve ark., 2022; Matcovitch-Natan ve ark., 2016). Mikroglia ve bağırsak mikrobiyal yapısının düzensizliği anksiyete, depresyon, Parkinson ve multipl skleroz gibi nörodejeneratif bozukluklar ve otizm spektrum bozukluğu gibi nörogelişimsel bozukluklar ile ilişkilendirilmiştir (Horn ve ark., 2022). Bu etkileşimler bağırsaktaki immün aktivasyon ile beyindeki nöroinflamasyon arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermektedir.

2.3.4. Eubiyozis ve Disbiyozis

Bağırsak mikrobiyotası, normal bağırsak fizyolojisinin ve sağlığının korunması ve homeostazisin sürdürülmesi ile ilgili geniş çaptaki metabolik, trofik, koruyucu ve nörolojik işlevleri nedeniyle gizli kalmış ek bir organ olarak kabul edilebilmektedir (Marizzoni ve ark., 2017). Bu organın içinde yer alan mikroorganizmaların birbirleriyle ve konakçılarıyla dengeli ilişkiler kurduğu sağlıklı insanlarda bulunan şekline “eubiyozis” denilmektedir. Yerleşik mikrofloranın miktarının, bileşiminin ve çeşitliliğinin bozulması nedeniyle fonksiyonlarını etkili bir şekilde gerçekleştiremediği ve bu yüzden konakçı sağlığı üzerinde hastalık gelişimine neden olduğu şekline ise “disbiyozis” (disbiyoz) adı verilmektedir (Riccio ve Rossano,

2020). Disbiyoz bağırsak florasındaki çoğunluğunu zorunlu anaerobik bakterilerin oluşturduğu yararlı işlevlere sahip kommensallerin kaybı, çoğunlukla Enterobacteriaceae ailesinin üyeleri olan Proteobacteria filumuna ait fakültatif anaerobik patojen bakterilerin genişlemesi ve mikroorganizma çeşitliliğinin azalması olarak ifade edilmektedir (Bäumler ve Sperandio, 2016). Stres, başta antibiyotikler olmak üzere sık ilaç kullanımı, alkol ve sigara kullanımı, doymuş yağ ve şeker bakımından zengin ve/veya işlenmiş gıdalarla beslenme, çevresel kirlilik, kimyasallar ve fiziksel hareketsizlik gibi düzensiz yaşam faktörleri disbiyoz gelişimine zemin hazırlamaktadır (Ferreira ve ark., 2022). İnflamatuvar bağırsak hastalarında bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun disbiyotik bir şekilde değiştiği rapor edilmiştir (Gevers ve ark., 2014; Machiels ve ark., 2014; Nishino ve ark., 2018). Bu değişikliklerin, inflamatuvar bağırsak hastalıklarının nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Bununla birlikte disbiyozun inflamatuvar süreci güçlendirerek ve sürdürerek bu hastalıkların gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Lee ve Chang, 2021). İnflamatuvar bağırsak hastalarında, KZYA üreten bakteriler de dahil olmak üzere kommensal bakterilerde azalma görülmektedir (Machiels ve ark., 2014; Nishino ve ark., 2018). Bu, KZYA'larda azalmaya ve KZYA'ların Treg ve Teff farklılaşmasını modüle etme yeteneğini de kapsayan faydalı etkilerinin azalmasına yol açmaktadır (Zhou ve ark., 2018). Treg ve Teff hücrelerinin dengesizliği, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin artmasına neden olmakta ve bozulmalar nedeniyle mukozal tabaka hasar görmektedir. Bu da bariyerin işlevsiz olmasına yol açarak bakteriyel penetrasyona izin vermektedir. Ayrıca, doğru fırsat verildiğinde patojenik özellikler gösterebilen fırsatçı patojenler, inflamatuvar durumlarda ortaya çıkmakta, genişlemekte ve kommensal bakterilerin büyümesini sınırlandırmaktadır. Böylece bağırsaklarda inflamatuvar ortamın güçlenmesi ve devamlılığı sağlanmaktadır. Kommensallerin kaybı, fırsatçı patojenlerin ortaya çıkışı ve immün regülasyondaki dengesizlik kronik inflamatuvar bir durumla sonuçlanmaktadır (Şekil 2.2) (Lee ve Chang, 2021).



Şekil 2.2. İnflamatuar bağırsak hastalıklarında disbiyotik ve kronik inflammatuar durumu etkileyen faktörler (Lee ve Chang, 2021). İBH: İnflamatuar bağırsak hastalıkları, KZYA: Kısa zincirli yağ asitleri, DH: Dendritik hücre

Bağırsaklardaki kommensal mikrobiyotanın, kendisinin de bir üyesi olduğu dört katmanlı ve oldukça kompleks yapıdaki bağırsak bariyerinin bütünlüğünün korunması ve güçlendirilmesi ile ilgili birçok fonksiyona sahip olduğu dikkate alındığında, disbiyoz nedeniyle kommensal mikroorganizma miktarının azalması sonucunda fonksiyonel bağırsak bariyerinin bozulma olasılığının yüksek olduğu görülmektedir. Bu bozulma bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır. Bağırsak geçirgenliğinin artması ise luminal bakteriler ile toksik bileşenlerinin ve metabolitlerinin portal ven yoluyla önce karaciğere, daha sonra da sistemik dolaşıma translokasyonunu kolaylaştırarak endotoksemi, sepsis ve bakteriyemiye yol açmaktadır (Dey ve Chaudhuri, 2023). Örneğin bağırsak geçirgenliğinin artması

sonucunda LPS portal ven aracılığıyla karaciğere taşınarak hepatik hücreler tarafından immün yanıtların geliştirilmesine yol açmakta ve sonuçta sepsis oluşmaktadır (Pérez-Hernández ve ark., 2021). Dolaşımdaki bakteriyel endotoksinlerin, özellikle de LPS'nin artışının, obezite, diyabet ve mikrovasküler komplikasyonlara özgü düşük dereceli inflamasyonda önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Kumar Singh ve ark., 2019). Yapılan çalışmalarda disbiyozisin huzursuz bağırsak sendromu, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kolorektal kanser, obezite, tip 2 diyabet, alerji, astım ve hepatik ensefalopati ile stres, anksiyete, depresyon, otizm spektrum bozukluğu, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve multipl skleroz gibi nörolojik, nörodejeneratif ve psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. (Avcı, 2022; Ferreira ve ark., 2022).

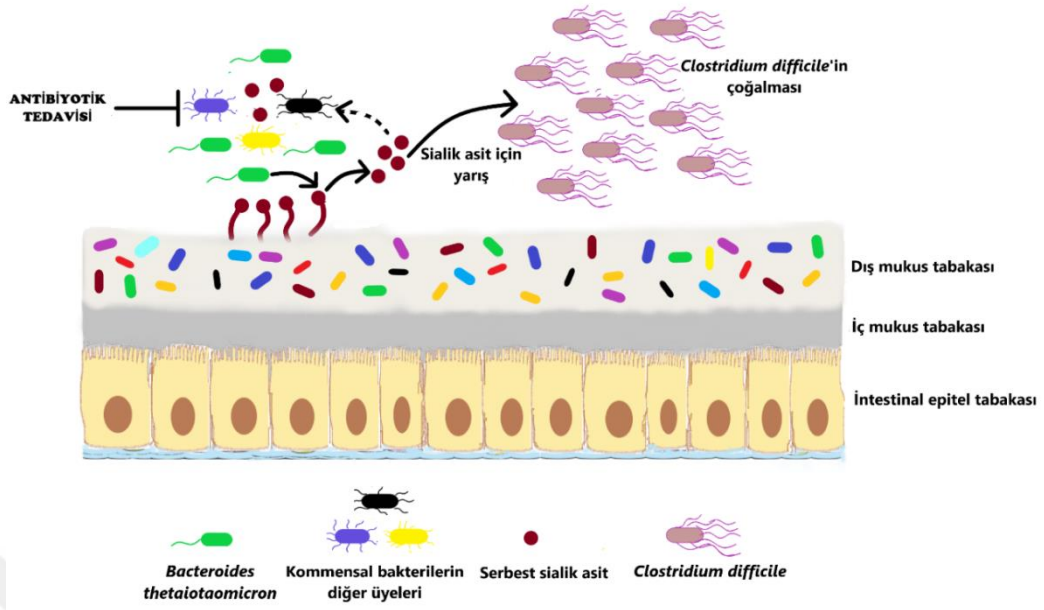
2.3.4.1. Antibiyotik Kullanımı ve Disbiyozis

Antibiyotikler tıpta devrim yaratmış ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı “sihirli mermiler” olarak adlandırılmıştır. Bununla birlikte antibiyotik tedavisi, bağırsak mikrobiyomuna kolonizasyon direnci kazandıran bakteri popülasyonlarını doğrudan ortadan kaldırarak disbiyozis katkısında bulunabilmekte veya buna neden olabilmektedir. Konvansiyonel antibiyotikler genellikle bakteriyostatik veya bakterisidal etki göstermektedir. Bu, hem patojenik hem de kommensal mikroorganizmaları ayırım gözetmeksizin öldürdükleri veya onların çoğalmalarını önledikleri anlamına gelmektedir. Antibiyotik kullanımı bağırsaklardaki yerleşik kommensal bakterilerin azalmasına ve dolayısıyla kolonizasyon direncinin kaybına neden olarak, *C. difficile* ve *S. Typhimurium* gibi patojenlere bağırsaklarda çoğalma imkanı vermekte ve sonuçta disbiyozis oluşmaktadır (Bäumler ve Sperandio, 2016). Örneğin, Miller ve ark.'nın 1957'da yaptığı denemede daha önce streptomisin antibiyotiği almış farelerde enfeksiyona neden olmak için gereken *S. Typhimurium* dozunun 100.000 kat daha düşük olduğu gözlenmiştir. Streptomisin ile tedavi edilen farelere normal dışkı aşılandığında ise *Salmonella* enfeksiyonuna duyarlılığın kaybolduğu bulunmuş ve normal dışkıdaki zorunlu anaeroblardan bazılarının streptomisinin etkisini ortadan kaldırdığı öne sürülmüştür (Miller ve ark., 1957). Bu bulgular kullanılan antibiyotiğin zorunlu anaerob kommensallerinden bazılarını azaltarak kolonizasyon direncinin kaybına neden olduğunu bunun da fareleri *Salmonella* enfeksiyonuna karşı daha

duyarlı hale getirdiğini göstermektedir. Bazı antibiyotiklerin özellikle anaerobik bakteri gruplarına karşı seçici etki göstermesi antibiyotikleri insan bağırsak mikrobiyotası sağlığı açısından daha tehlikeli hale getirmektedir. Buna bir örnek öncelikle anaerobik bakterileri hedef alan nispeten geniş spektrumlu bir antibiyotik olan klindamisindir (Jernberg ve ark., 2010). Klindamisin, patojenlerin kolonizasyonuna karşı direnci azaltarak *C. difficile*'nin aşırı çoğalmasına neden olduğu ve buna bağlı olarak da şiddetli ishale seyreden ve ölümcül olabilen psödomembranöz kolit riskini arttırdığı gösterilmiştir (Bartlett, 2002).

Mukus tabakasını oluşturan müsinler fukoz, galaktoz, sialik asit, N-asetilgalaktozamin, N-asetilglukozamin ve mannoz gibi şekerler açısından zengindir. Bu şekerler, mikrobiyotanın sakkarolitik üyeleri tarafından mukozal glikanlardan hasat edilmekte ve bu da onları mikrobiyota içinde bu kapasiteye sahip olmayan türler için kullanılabilir hale getirmektedir. *B. thetaiotaomicron* sakkarolitik bakterilerden biridir ve sialidaz enzimine sahiptir (Bäumler ve Sperandio, 2016). Sialik asit, bazı mukozal glikanların terminal şekeridir. *B. thetaiotaomicron*, bu terminal şekeri mukozal glikanlardan ayırmak ve serbest bırakmak için gereken sialidazı kodlayabilmektedir, ancak serbest kalan monosakkaritleri tüketmek için gereken katabolik yoldan (*nan* operon) yoksundur. Bu nedenle bakteri, karbon kaynağı olarak kullanabileceği altta yatan glikanlara erişim sağlamak için mukustan sialik asiti serbest bırakmaktadır. Bağırsakta eubiyozis durumu hakimken besinlerin yerleşik mikrobiyota üyeleri tarafından verimli bir şekilde tüketildiği rekabetçi bir ekosistem vardır. Bu ekosistemde sialik asit gibi mukozal monosakkaritler yerleşik kommensaller tarafından tüketilerek patojenlerin bu besinlere erişimi engellenmektedir. Antibiyotik tedavisi yerleşik kommensallerin sayısını azaltarak lümendeki serbest sialik asit miktarını ve *B. thetaiotaomicron* tarafından sialik asitin lümene salınımını arttırmaktadır. Bu durumda bağırsak lümeninde bolca bulunan serbest sialik asit, sialidazdan yoksun olan ancak *nan* operonu kodlayabilen *S. Typhimurium* ve *C. difficile* tarafından katabolize edilebilmekte ve bu da onlara önemli bir büyüme avantajı sağlamaktadır (Şekil 2.3) (Ng ve ark., 2013). Antibiyotik kullanımı aynı zamanda bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen süksinatın miktarını da etkilemektedir. Süksinat geleneksel farelerin sekal içeriklerinde genellikle

düşük bir konsantrasyonda bulunmakta, ancak antibiyotik tedavisinin ardından miktarı yaklaşık olarak 87 kat artmaktadır. Bu durum, eubiyozis koşullarında bağırsakta yerleşik mikroorganizmalar arasındaki metabolik çapraz beslenmenin süksinatı tükettiğini ve antibiyotik tedavisi ile süksinatı tüketen kommensallerin kaybedildiğini göstermektedir. Antibiyotik tedavisinden sonra artan süksinat *C. difficile* tarafından etkili bir şekilde kullanılarak bu patojenin çoğalmasına ve ishale seyreden hastalıkları oluşturmaya neden olmaktadır (Ferreira ve ark., 2014). Antibiyotik tedavisinin mikrobiyal bileşim üzerindeki etkisi uzun bir süre boyunca devam edebilmektedir. Örneğin sağlıklı insanlara uygulanan kısa süreli klindamisin antibiyotiği tedavisinden sonra dışkı örneklerinde *Bacteroides* izolatlarının klonal çeşitliliğinde keskin bir düşüş görülmüş ve *Bacteroides* topluluğu iki yıl boyunca hiçbir zaman orijinal bileşimine geri dönmemiştir (Jernberg ve ark., 2007).



Şekil 2.3. Bağırsak mikrobiyotasında antibiyotik tedavisi nedeniyle disbiyoz oluşumu

Antibiyotiklerin aşırı ve yanlış kullanılmasından dolayı yayılımı hızla artan antimikrobiyal direnç, özellikle bakteri kaynaklı hastalıklarda tedavi seçeneklerini azaltan ve yüksek ölüm oranlarıyla ilişkilendirilen bir küresel halk sağlığı sorunudur (Cruz-López ve ark., 2020). Günümüzde dünya çapında her yıl en az 700.000 kişi antimikrobiyal direnç nedeniyle ölmektedir (Mancuso ve ark., 2021). 2000-2010 yılları arasında dünya çapında 70 milyar klinik dozda antibiyotik uygulanmış ve bunların yaklaşık %50'sinin gerekli olmadığı veya doğru şekilde uygulanmadığı tahmin edilmiştir (Cruz-López ve ark., 2020). Antimikrobiyallerin yanlış kullanımının neden olduğu seçici baskı, halihazırda mevcut olan antibiyoterapilerin çoğuna dirençli yeni bakteri suşlarının oluşmasıyla sonuçlanmıştır (Mourenza ve ark., 2020). Bağırsak mikrobiyotasındaki fakültatif anaeroblardan olan *E. coli*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis* ve *Enterococcus faecium* bakterilerinin de çoklu ilaca dirençli nozokomiyal patojenler oldukları bildirilmiştir (van Schaik, 2015).

İnsan bağırsak mikrobiyomu toplu olarak “bağırsak direnci (gut resistome)” olarak adlandırılan çok sayıda ve çeşitli antibiyotik direnç genini barındırmaktadır. Metagenomik çalışmalar, insan bağırsağında antibiyotik direnç genlerinin ana rezervuarını anaerobik bağırsak kommensallerinin oluşturduğunu göstermiştir. Kommensal bakterilerdeki antibiyotik direnç genleri yatay gen transferi aracılığıyla

patojenik türlere aktarılabilmektedir (van Schaik, 2015). Karami ve ark. (2007) doğumdan 12. aya kadar takip ettikleri bir bebekten düzenli aralıklarla aldıkları dışkı örneklerinde, *E. coli* suşlarının miktarlarını ve direnç profillerini saptamışlardır. Bebeğin yaşamının ilk ayında, mikrobiyotasında eş zamanlı olarak 29A ve 29B olarak adlandırılan iki *E. coli* suşu taşıdığı tespit edilmiştir. 29A suşunun tüm izolatları ampisiline dirençliken, başlangıçta ampisiline duyarlı olan 29B suşunun, bebeğin idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle ampisilin ile tedavisini takiben direnç kazandığı görülmüştür. 29A suşunda bulunan ve beta-laktamaz geni taşıyan bir plazmidin, başlangıçta ampisiline duyarlı olan 29B suşuna aktarılmasıyla 29B suşunun ampisiline karşı direnç kazandığı öne sürülmüştür. Burada araştırmacılar antibiyotiklerin yalnızca dirençli bakterileri seçmekle kalmayıp aynı zamanda artan dirençli hücre havuzundan transfer olaylarının sayısını da artırabileceğini göstermiştir. Başka bir çalışmada, klaritromisin ile kısa süreli antibiyotik tedavisinden 1 yıl sonra hastaların dışkı örneklerinde makrolid direnç geni erm(B) düzeylerinde 1.000 katın üzerinde bir artışın olduğu ve hatta tedaviden dört yıl sonra da dışkı örneklerinde erm(B)'nin yüksek seviyelerde bulunduğu gözlenmiştir (Jakobsson ve ark., 2010). Dolayısıyla antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyotası antibiyotik direnci üzerindeki etkisi çarpıcı bir şekilde fazla olabilmekte ve uzun süre devam edebilmektedir (Jakobsson ve ark., 2010).

Dünya Sağlık Örgütü 2017 yılında, artan antibiyotik direnci nedeniyle bakteriyel enfeksiyonların yönetilmesinde farklı stratejilere acil ihtiyaç olduğunu gösteren bir rapor yayınlamıştır (Talebi Bezmin Abadi ve ark., 2019). Ancak yeni anti-enfektiflerin geliştirilmesi ilaç endüstrisi için çekiciliğini yitirmiştir. Bunun temel nedeni, bu ilaçların geliştirme süresinin geçerlilik süresinden çok daha uzun olmasıdır, çünkü antibiyotiklere dirençli suşlar, herhangi yeni bir antibiyotiğin klinik olarak kullanılması için onay aldıktan kısa bir süre sonra izole edilebilmektedir (Mourenza ve ark., 2020). Antibiyotik kullanımının diğer bir sakıncası daha önce de belirtildiği üzere konvensiyonel olarak kullanılan antibiyotiklerin genellikle hem kommensal hem de patojen mikroorganizmalar üzerinde antimikrobiyal etki göstermesidir. Bu bağlamda antibiyotiklere alternatif olarak, bakteri üzerinde bakteriyostatik veya bakterisidal etki göstererek seçici baskıya neden olmayan veya bu etkiyi birkaç farklı

bakteriyel molekölü hedef olarak gerçekleştiren dolayısıyla direnç gelişimine fırsat vermeyen ve sadece patojen bakteriler üzerinde antimikrobiyal etki gösteren yeni stratejiler araştırılmaktadır. Son yıllarda giderek artan sayıda yapılan bu araştırmalar sonucunda fitokimyasalların söz konusu alanda önemli bir potansiyele sahip olduğu görölmüştür.

2.4. Fitokimyasallar

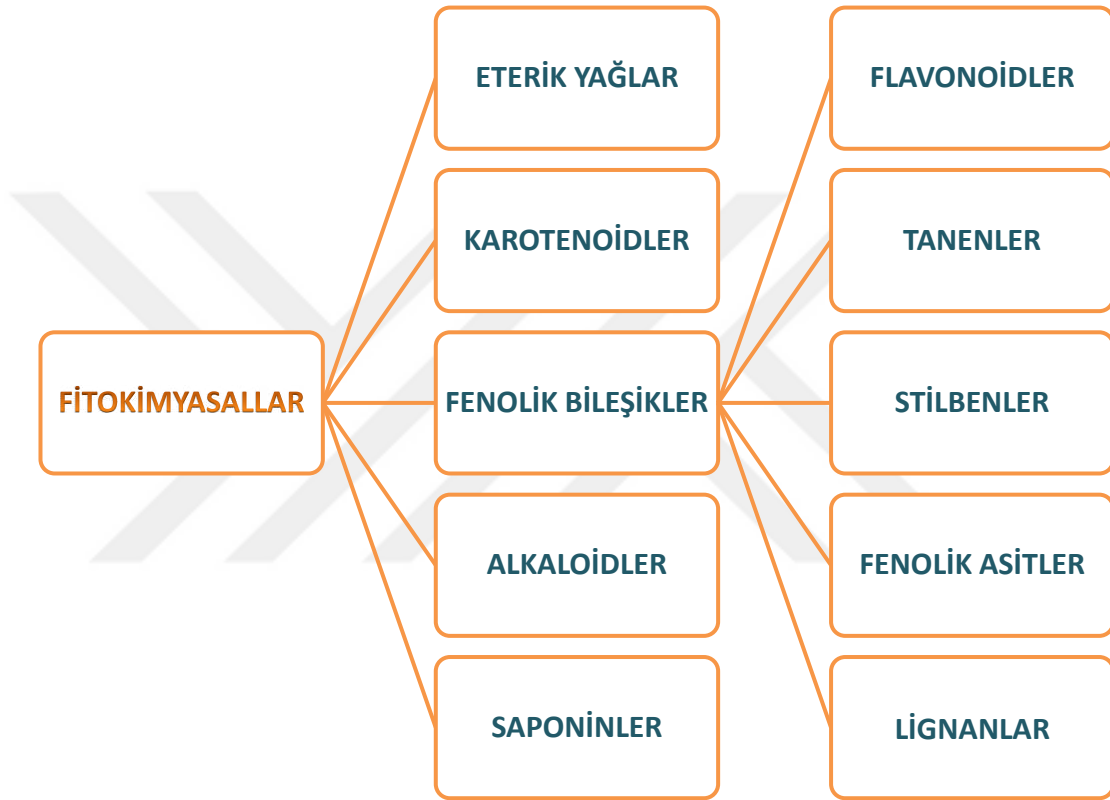
Bitkiler tarafından üretilen bileşikler birincil ve ikincil metabolitler olarak kategorize edilmektedir (Jan ve ark., 2021). Birincil metabolitler bitkilerde fotosentez, solunum, depolama, hücre bölünmesi, büyüme ve gelişme gibi hayati öneme sahip süreçlerin sürdürölmesinde görev almakta ve büyük miktarlarda üretilmektedir (Anjali ve ark., 2023; Bhatla ve Lal, 2018). Önemli birincil metabolitlerden bazıları karbonhidratlar, amino asitler, proteinler, lipitler ve hormonlardır (Anjali ve ark., 2023). “Fitokimyasallar” olarak da adlandırılan “bitki sekonder metabolitleri” ise temel bitki yaşam süreçlerinin devamında önemli bir rol oynamayan eser miktarlarda üretilmekte ancak bitkilerin olumsuz koşullara adapte olabilmesine büyük katkı sağlamaktadır (Anjali ve ark., 2023; Bhatla ve Lal, 2018). Bitkiler sabittir dolayısıyla patojenik mikroorganizmalar, otçöl hayvanlar, böcek zararlıları, parazit bitkiler ve yabani otlar gibi biyotik stres faktörlerinden ve olumsuz sıcaklık değışimleri, aşırı radyasyon, mineral eksikliği, hipoksi/anoksi, tuzluluk, kuraklık ve ağır metal toksisitesi gibi abiyotik stres faktörlerinden kaçamazlar. Bununla birlikte bitkiler bu tehlikelere karşı çeşitli hücreseöl, moleköl ve biyokimyasal savunma mekanizmalarıyla donatılmıştır (Anjali ve ark., 2023). Stres faktörleri bitkilerin reseptörleri ve sensörleri tarafından algılandığında bitki bu stresörlerden korunmak için savunma tepkilerini etkinleştirmektedir. İkincil metabolit üretiminin artırılması (çoğu durumda) veya yeni fitokimyasallar üretilmesi bu savunma tepkilerinden biridir (Yeshi ve ark., 2022). Stres durumuna bağlı olarak farklı fitokimyasallar bitkinin yaprak, meyve, kabuk, gövde, kök, tohum, çiçek gibi kısımlarında farklı konsantrasyonlarda biriktirilmektedir (Bhatla ve Lal, 2018; Jan ve ark., 2021). Örneğin David Rhoades 1977’de kreozot çalışı (*Larrea spp.*) yaprak reçinesinin çeşitli savunma fonksiyonlarını keşfetmiştir. Rhoades yüksek düzeyde nordihidroguaiaretik asit (lignan-fitokimyasal) içeren reçinenin, ultraviyole radyasyonu emdiğini, selölöz

zarlarından buharlaşan su kaybını azalttığını ve proteinlerle kompleksler oluşturma yeteneğine sahip olduğunu, böylece muhtemelen bitki materyallerinin otçullar için sindirilebilirliğini azalttığını tespit etmiştir (Rhoades, 1977). Fitokimyasallar bitki savunma mekanizmalarındaki rollerinin yanı sıra bulundukları organa renk, koku veya tat verebilmekte ve böylece tozlaştırıcılar için cezbedici görevi yaparak meyve ve tohumların yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Ayrıca bazı fitokimyasallar bitki-bitki rekabetinde ve kök nodüllerindeki bitki-mikrop simbiyozunda sinyal molekülleri olarak görev yapabilmektedir (Bhatla ve Lal, 2018). Fitokimyasallar alkaloidler, flavonoidler, antosiyaninler, lignanlar, kinonlar, peptidler, fenolikler, terpenoidler ve aminler gibi çeşitli bileşik gruplarından oluşmaktadır ve bugüne kadar 200.000'den fazla fitokimyasal tanımlanmıştır (Yeshi ve ark., 2022).

Antik çağlardan beri insanlar çeşitli bitki ve türevlerini, bulaşıcı hastalıkların tedavisi de dahil olmak üzere çeşitli tıbbi amaçlarla kullanmışlardır. Örneğin kınakına ağacının kabuğundan elde edilen bir alkaloid olan kinin yalnızca sıtmayı tedavi etmek için değil aynı zamanda zatürre, tifo ve hatta sıradan nazofaringeal enfeksiyonlar gibi diğer bulaşıcı hastalıkları tedavi etmek için de çok yaygın olarak kullanılmıştır. Eski Çin veya Hint tıbbında çok amaçlı bir ilaç olarak kullanılan tarçın diğer bir örnektir. Tarçının ana biyoaktif ajanı olan sinnamaldehitin etkili bir antimikrobiyal ajan olduğu kanıtlanmıştır (Gorlenko ve ark., 2020). Günümüzde kullanılan birçok farmasötik ilacın omurgası da fitokimyasallar tarafından oluşturulmuştur. Üstelik mevcut ilaçların %25'ten fazlası fitokimyasallara aittir. Haşhaştan (*Papaver somniferum*) izole edilen morfin, adi yüksük otundan (*Digitalis purpurea*) izole edilen dijitoksin, yaygın porsuktan (*Taxus baccata*) izole edilen taksol, peygamber süpürgesinden (*Artemisia annua*) izole edilen artemisinin, pervane çiçeğinden (*Catharanthus roseus*) izole edilen vinblastin ve vinkristin ile ilk olarak keçi sakalından (*Filipendula ulmaria*) salisilik asit olarak izole edilen aspirin fitokimyasallardan türetilen ilaçlardan bazılarıdır (Yeshi ve ark., 2022). Fitokimyasallar ayrıca biyopestisitler, tarım kimyasalları, gıda katkı maddeleri ve güzel koku olarak kullanılabilir (Anjali ve ark., 2023).

2.4.1. Fitokimyasalların Sınıflandırılması

Fitokimyasalların evrensel olarak kabul edilmiş bir sınıflandırması bulunmamaktadır (Bhatla ve Lal, 2018). Bu nedenle bu kısımda yer verilen farklı fitokimyasal bileşik grupları, Martinez ve ark. (2017) ile Yeshi ve ark. (2022) tarafından yapılan sınıflandırmalardan yararlanılarak kategorize edilmiştir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Fitokimyasal bileşik gruplarının sınıflandırılması

2.4.1.1. Fenolik Bileşikler

Fenolik bileşikler, bitkilerde aromatik aminoasit metabolizması sırasında sentezlenen ikincil metabolitlerdir. Bu bileşiklerin şimdiye kadar yaklaşık 200.000 tanesi izole edilmiştir. Mevcutta izole edilebilmiş fenolik bileşiklerin oranı, tüm aromatik bileşiklerle kıyaslandığında %10 kadardır ve araştırılıp keşfedilmeyi bekleyen yüzlerce fenolik bileşik bulunmaktadır. Bu bileşikler, farklı seviyelerde bitkilerin bütün kısımlarında bulunmaktadır ve bitkilerin tat, koku ve renk gibi

özelliklerine katkıda bulundukları gibi antimikrobiyal ve antioksidan etki gösterebilmekte ve farklı enzimlerin inhibisyonlarına neden olabilmektedir (Demir ve Akpınar, 2020). Fenolik bileşikler flavonoidler, fenolik asitler, stilbenler, tanenler ve lignanlar olmak üzere 5 farklı sınıfta incelenebilmektedir (Martinez ve ark., 2017).

2.4.1.1.1. Flavonoidler

Fenolik bileşiklerin önemli bir grubunu temsil eden flavonoidler, bitkisel florada oransal olarak geniş bir yayılım göstermektedirler. Doğada 4.000'den fazla flavonoid tanımlanmıştır. Flavonoidler domates, maydanoz, kereviz, kırmızı acı biber, soğan, elma, lahana, greyfurt, soya fasülyesi, soya fıstığı, siyah çay ve kırmızı şarap gibi yiyecek ve içeceklerde bulunabilmektedir (Demir ve Akpınar, 2020). Doğal flavonoidlerin %90'ından fazlası bitkilerde O-glikozitler halinde bulunmaktadır. Flavonoid glikozitlerin, diyetle alınan dozlarının yalnızca %30'unun gastrointestinal sistemden dolaşım sistemine emilmesi nedeniyle biyoyararlanımlarının zayıf olduğu düşünülmektedir (Guo ve ark., 2021). Bununla birlikte flavonoidler önemli düzeyde antioksidan aktiviteye ve şelatlama özelliğine sahiptir (Demir ve Akpınar, 2020).

2.4.1.1.2. Tanenler

Tanenler, 500-5.000 moleküler ağırlık birimi aralığında suda çözünen polifenolik bileşiklerdir (Demirtaş ve ark., 2018). Tanen içeren bitki ekstraktları, eski zamanlardan beri hayvan derilerini endüstriyel deriye dönüştürmek amacıyla yapılan tabaklama işleminde kullanılmıştır. Nitekim “tanen (ingilizce-tannin)” ismi Almancada meşe anlamına gelen “tanna” kelimesinden türemiştir ve meşe ağaçlarından elde edilen tanenlerin, hayvan derilerini tabaklama işleminde kullanılmasını ifade etmektedir. Proteinleri bağlama ve denatüre etme yeteneğine sahip olan tanenler hayvan derisinin kolajenine (protein) bağlanarak deriyi suya, ısıya ve mikrobiyal saldırılara karşı daha dayanıklı hale getirmektedir. Tanenler genellikle ağaç ve meyve kabuklarında, üzüm, hurma ve yaban mersini meyvelerinde, sorgum ve mısır otunda ve baklagillerde bulunmaktadır. Kabukta bulunan tanenler bakteriler ve mantarlar tarafından salgılanan, bitki hücre duvarını parçalayan enzimleri ve diğer enzimleri pıhtılaştırarak, bitkileri bakteri ve mantar saldırılarından korumaktadır.

Tanenler ayrıca otçulların gastrointestinal kanal proteinlerine spesifik olmayan bir şekilde bağlanarak gıdada tüketilen proteinlerin sindirilebilirliğini azaltmaktadır (Bhatla ve Lal, 2018). Tanenler insanların olgunlaşmamış meyveleri tadarken hissettiği buruk tattan da sorumludur ve miktarları %5'in üzerinde olduğunda bitkilerin besin değerini ve sindirilebilirliğini önemli ölçüde kısıtlayarak bitkilerin otçullar tarafından tüketilmesini engellemektedir (Bhatla ve Lal, 2018; Demirtaş ve ark., 2018). Örneğin odunsu bitkilerdeki tomurcuk pulları, tanenlerin depo kesecikleridir ve tanenler burada otlayan hayvanlar tarafından yenilen yaprak dokusunu korumaktadır (Bhatla ve Lal, 2018).

2.4.1.1.3. Stilbenler

Stilbenler, bitkilerde oldukça yaygın olan bir polifenol grubudur. Üzüm, çilek ve yer fıstığı başta olmak üzere 70'in üzerinde bitki türünde 400'den fazla doğal stilben tespit edilmiştir. (Urgancı ve Işık, 2022). En bilinen stilben bileşiği resveratroidir (3,5,4'-trihidroksistilben). Resveratrol, bitkilerin gövde ve kök gibi odunsu organlarının yapısal bir bileşiği olup, aynı zamanda yaprak ve meyvelerde indüksiyonla fitoaleksinler olarak üretilmekte ve öz odundaki mantar istilaları gibi patojenlere karşı direnç mekanizmasında rol oynamaktadır (Bhatla ve Lal, 2018). Kırmızı şarapta ve üzümün dış kabuğunda fazla miktarda bulunan resveratrol LDL (Low-density lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterolü azaltmakta ve kan damarlarının hasar görmesini önlemektedir (Bhatla ve Lal, 2018; Espín ve ark., 2007). Araştırmalar, kırmızı şarap içen kişilerin kardiyovasküler hastalık riskinin daha düşük olduğunu göstermiştir (Bhatla ve Lal, 2018).

2.4.1.1.4. Fenolik Asitler

Fenolik bileşiklerin yaklaşık olarak üçte birini oluşturan fenolik asitler, bitkilerde serbest ve bağlı formlarda bulunabilmektedir. Bu sekonder metabolit sınıfı, hidroksibenzoik ve hidroksisinamik asitler olmak üzere iki alt gruptan oluşmaktadır (Demir ve Akpınar, 2020). Gallik, ellagik, protokatekuik, salisilik, siringik ve vanilik asitler hidroksibenzoik asitlerin alt sınıflarıdır. Hidroksibenzoik asitler böğürtlen, kıızılcık, greyfurt, üzüm, mango, nar, ahududu, çilek ile bu meyvelerden yapılan meyve

sularında bol miktarda bulunmaktadır. Hidroksisinamik asitlerin alt sınıfları arasında ise kafeik, kaftarik, (neo)klorojenik, sinnamik, kumarik ve ferulik asitler ile kurkumin yer almakta ve diyet kaynakları arasında elma, yaban mersini, tahıl taneleri ve kepek, kiraz, tarçın (sinnamik asit), kahve, zencefil, üzüm, marul, zeytin, portakal, armut, ananas, erik, patates, kuru erik, ıspanak, çilek, ayçiçeği çekirdeği, mercanköşk, kekik, biberiye, adaçayı, kekik ve zerdeçal bulunmaktadır (Martinez ve ark., 2017).

2.4.1.1.5. Lignanlar

İki fenilpropan biriminin oksidatif dimerizasyonu ile oluşan lignanlar genellikle polifenoller olarak sınıflandırılmakla birlikte steroid benzeri kimyasal yapılarından dolayı doğal fitoöstrojenler olarak da tanımlanmışlardır (Demir ve Akpınar, 2020; Dingeo ve ark., 2020). Lignanların menopoza semptomlarını ve kalp hastalığı, osteoporoz ve meme kanseri riskini azalttığı bildirilmiştir. Bu bileşikler keten tohumu ve susam gibi yağlı tohumlarda bulunmaktadır (Dingeo ve ark., 2020).

2.4.1.2. Karotenoidler

Karotenoidler genellikle bitkilere kırmızı, turuncu ve sarı rengi sağlayan tetraterpenoid bitki pigmentleridir. En bol bulunan diyet karotenoidleri arasında α - ve β -karoten, β -kriptoksantin, lutein ve likopen bulunmaktadır. Özellikle provitamin A karotenoidleri olarak adlandırılan bazı karotenoidler, emilimlerini takiben A vitamini oluşturma yeteneğine sahiptir (Dingeo ve ark., 2020). Karotenoidler domates, havuç, ıspanak, karnabahar, frenk soğanı, beyaz ve kırmızı turp, üzüm, kivi, ananas, patlıcan, kereviz, hindiba, güneyik ile rezene kök ve yapraklarında yoğun olarak bulunmaktadır (Evcimen ve Aslan, 2015). Karotenoidlerin diyetle alım miktarları, tipik olarak 2-20 mg/gün miktarında alınan polifenollere kıyasla çok daha düşük olmasına rağmen, yaklaşık 0,5-2 μ M konsantrasyonları ile kan plazmasında en bol bulunan lipit fitokimyasallarıdır. Karotenoidlerin hem diyetle alımları hem de dolaşımdaki plazma konsantrasyonları, hastalık görülme sıklığının ve hatta toplam ölüm oranının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir (Dingeo ve ark., 2020).

2.4.1.3. Alkaloidler

Alkaloidlerin insanlar tarafından kullanımı MÖ 1200 yıllarına kadar uzanmakta ve kökeni o dönemde sodayı izole etmek için kullanılan “al-qali” olarak bilinen Arap bitkisinin adından gelmektedir. Alkaloid terimi gerçekte ise “alkali benzeri” anlamına gelmektedir. Adından da anlaşılacağı gibi alkaloidlerin çoğu alkali niteliktedir, ancak bazı nötr alkaloidler de rapor edilmiştir. Genellikle renksiz ve acı tatlı olan alkaloidlerin hepsinin yapısında en az bir azot-nitrojen atomu bulunmaktadır (Bhatla ve Lal, 2018). Alkaloidler mantarlar, bakteriler ve hayvanlar dahil olmak üzere çok sayıda organizma tarafından sentezlenebilmekle birlikte esas olarak bitkilerde bulunmaktadır (Bhatla ve Lal, 2018; Dingeo ve ark., 2020). Bitkilerden izole edilen ilk alkaloid, haşhaştan elde edilen morfindir. İyi bilinen alkaloidlerden bazıları afyon bitkisinden elde edilen afyon, kenevirden elde edilen kannabidiol, tütünden elde edilen nikotin, koka bitkisinden elde edilen kokain, güzelavrat otundan elde edilen atropin, kahve bitkisinden elde edilen kafein, kınakınadan elde edilen kinin ve pervane çiçeği bitkisinden (*Catharanthus roseus*) elde edilen vinblastin ile vinkristindir. Morfin sakinleştirici ve ağrı kesici özelliklere sahiptir. Öksürük ilaçlarının bir bileşenidir. İshal ile kusmayı gidermeye yardımcı olmakta ve kan basıncını düşürmektedir (Bhatla ve Lal, 2018). Vinblastin ve vinkristinin ise meme kanseri, karaciğer kanseri, yumurtalık kanseri, baş ve boyun kanseri, testis kanseri ve malign melanin üzerinde güçlü bir inhibitör etkiye sahip olduğu rapor edilmiştir (Zhang ve ark., 2018). Çok büyük tıbbi özelliklere sahip olmalarına rağmen, büyük miktarlarda alındıklarında neredeyse tüm alkaloidler insanlar için toksiktir. Birçok alkaloidin otçullara ve böceklerle karşı kimyasal savunma görevi gördüğüne inanılmaktadır. Bitkiler bunları antibiyotik olarak, otçulları caydırıcı olarak ve biyotik strese karşı önlem olarak kullanabilmektedir. Nitekim alkaloid bakımından zengin bitkilerin tüketilmesi her yıl çok sayıda hayvan ölümüne neden olmaktadır (Bhatla ve Lal, 2018).

2.4.1.4. Eterik Yağlar

Eterik yağlar, çeşitli bitki türlerinin yaprak, çiçek, kabuk, tohum ve köklerinden buhar distilasyonu veya solvent ekstraksiyon yöntemleri ile elde edilebilen uçucu esanslardır. Karvakrol, timol, öjenol, anetol, geraniol, kapsaisin ve

limonen gibi eterik yağlar antimikrobiyal aktivite göstererek bitkiyi mikroorganizmalara karşı korumaktadır. Fitokimyasalların bu türü kimyasal yapılarına göre terpenoidler ve fenilpropanoidler olarak iki gruba ayrılmaktadır ve dereotu tohumları, kekik (*Origanum* spp.), sarımsak, karanfil, nane, okaliptüs, biberiye, tarçın ve vanilin gibi çeşitli bitkilerden ve bitkisel ürünlerden elde edilebilmektedir (Demirtaş ve ark., 2018).

2.4.1.5. Saponinler

"Saponin" kelimesi Yunanca'da "sabun" anlamına gelmektedir ve eski çağlarda saponin içeren bitkilerin temizlik için kullanıldığı bilinmektedir. Saponinler bitkileri bakteri ve mantar hastalıklarına karşı korumaktadır. Yonca, sarmaşık (*Hedera helix*) ve soya fasulyesi saponin açısından zengin bitkilerin başlıca örnekleridir. Ayrıca yuka (*Yucca schidigera*), sabun kabuğu ağacı (*Quillaja saponaria*) ve sabun cevizi (*Sapindus mukorossi*) saponinlerin en yaygın kaynaklarıdır (Bhatla ve Lal, 2018; Demirtaş ve ark., 2018). *Quillaja saponaria* kabuğundan elde edilen saponinler, şampuanlara, deterjanlara, diş macunlarına ve içeceklere emülgatör olarak eklenmektedir (Bhatla ve Lal, 2018).

2.4.2. Diyet Fitokimyasallarının İnsan Vücudundaki Metabolizma Süreci ve Biyoyararlanımları

Fitokimyasalların insan vücudundaki metabolizma süreci bu bölümde genellikle polifenoller üzerinden anlatılmıştır. Polifenoller yutulduğunda insan vücudu tarafından ksenobiyotik olarak tanınmaktadır ve bu nedenle biyoyararlanımları mikro ve makro besinlerle karşılaştırıldığında nispeten düşüktür. Ayrıca, bu bileşiklerin yapısal karmaşıklık ve polimerizasyon dereceleri ince bağırsakta emilimlerini etkilemektedir. Monomerik ve dimerik yapıdakiler gibi düşük moleküler ağırlıklı polifenoller ince bağırsakta kolayca emilebilirken 40.000 daltona yakın moleküler ağırlık değerlerine ulaşabilen yoğunlaştırılmış veya hidrolize edilebilir tanenler gibi oligomerik ve polimerik polifenoller kolona neredeyse hiç değişmeden ulaşmaktadır. Diyetle alınan polifenollerin küçük bir yüzdesi (%5-10), esas olarak monomerik ve dimerik yapıya sahip olanlar, deglikosilasyon gibi dekonjugasyon reaksiyonlarından

sonra ince bağırsakta doğrudan emilebilmektedir. Bu daha az karmaşık yapıdaki polifenolik bileşikler ince bağırsakta emildikten sonra, enterositlerde ve daha sonra hepatositlerde Faz I (oksidasyon, indirgeme ve hidroliz) ve Faz II (konjugasyon) biyotransformasyonları aracılığıyla metil, glukuronid ve sülfat türevleri gibi bir dizi aktif suda çözünür konjugat metabolitine dönüştürülmektedir (Cardona ve ark., 2013). Bu aktif metabolitler sistemik dolaşıma salındıktan sonra önemli fizyolojik roller oynayabilecekleri hedef doku ve hücrelere iletilmektedir. Vücut için fazla olan ve kullanılmayan metabolitler ise idrarla atılmaktadır (Santhiravel ve ark., 2022).

Toplam polifenol alımının %90-95'ini oluşturan ve emilemeyen polifenoller ise kalın bağırsağa geçmektedir (Cardona ve ark., 2013). Kalın bağırsakta kolonik bakterilerin bu bileşiklerin polifenolik omurgası üzerinde enzimatik reaksiyonlar gerçekleştirdiği ve farklı fizyolojik işlevlere sahip birçok metabolit ürettiği bilinmektedir (Bowey ve ark., 2003). Çünkü bağırsak mikroorganizmaları fitokimyasalların parçalanması ve biyotransformasyonu için özelleşmiş çeşitli enzimlerle donatılmıştır. Örneğin, bakteriyel enzimler olan α ,L-ramnosidaz ve β ,D-glukosidaz, antosiyaninlerin (flavonoid) deglikozilasyonunu katalize etmektedir. *Bacillus subtilis* (168 suşu), sırasıyla kuersetin ve kateşinlerin C-halkası bölünmesini katalize eden kuersetin 2,3-dioksijenaz ve diğer dioksijenaz enzimlerini içermektedir. Benzer şekilde, *Eggerthella* spp. (YY7918 suşu), *Adlercreutzia equolifaciens* (DSM 19450 suşu) ve *Lactococcus garvieae*'da (20-92 suşu) bulunan daidzein redüktaz enzimi, izoflavon daidzeini equole indirgemektedir (Dey, 2019). Olthof ve ark. (2003) kolonları sağlam olan sağlıklı yirmi insanın idrarında, klorojenik asit (kahvedeki ana fenol) ve kersetin-3-rutinosid (çaydaki ana flavonol) tüketiminden sonra ~60 potansiyel fenolik asit metaboliti tanımlamıştır. Buna karşılık, kolonu olmayan yedi insanın idrarında, klorojenik asit ve kuersetin-3-rutinosid tüketiminden sonra yalnızca eser miktarda fenolik asit metaboliti tespit edilmiştir. Bu, kolonik mikrofloranın ilgili diyet fenollerinin çoğunu, daha sonra dolaşıma ulaşan metabolitlere dönüştürdüğü anlamına gelmektedir. Bu çalışma fenolik bileşiklerin matabolize edilmesinde ve emiliminde kolonik mikroorganizmaların öneminin büyüklüğüne dikkat çekmektedir.

Fitokimyasalların mikrobiyal bozunması biyoyararlılıklarını etkilemektedir (Dey, 2019). Örneğin, ellagik asit ve ellagitanninler, antikanser ve anti-diyabetik

potansiyeller dahil olmak üzere çeşitli biyoaktivitelere sahiptir ve kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıkları önleyebilmektedir. Ancak bağırsaktan emilimleri ve biyoyararlanımları düşüktür. Bağırsakta ellagik asit ve ellagitanninler mikrobiyota tarafından parçalanarak ürolitinler oluşturulmaktadır. Ürolitinlerin biyoyararlanımı ana bileşiklere göre daha yüksektir ve dolayısıyla ellagik asit ve ellagitanninlerin biyoaktivitelerine muhtemelen ürolitin ara maddeleri aracılık etmektedir (Espín ve ark., 2013). Bu varsayım, ürolitinlerin ana bileşiklerine göre daha yüksek antiinflamatuvar, antioksidan ve anti-proliferatif potansiyellere sahip olduğuna dair kanıtlarla desteklenmektedir. Bu duruma verilebilecek diğer ilginç örnek berberin alkaloididir. Berberinin suda çözünürlüğü zayıftır ve bağırsak enterositleri tarafından kolayca emilmemektedir. *Enterobacter cloacae* ve *E. faecalis* gibi bağırsak bakterileri, berberini, berberinden 5 kat daha fazla suda çözünür olan dihidroberberine indirgemektedir. Dihidroberberin bağırsakta emildikten sonra tekrar berberine oksitlenerek kan dolaşımına girmektedir (Dey, 2019). Farelerin antibiyotiklerle tedavi edilmesi nedeniyle bağırsak bakterilerinin azalması sonucunda berberinin dihidroberberine dönüşümünün, kan berberin seviyesinin ve berberinin lipid ve glikoz düşürücü etkinliğinin azaldığı gözlenmiştir (Feng ve ark., 2015). Bu örnekler bağırsak mikrobiyotasının, gıda ile alınan fitokimyasalların biyolojik etki seviyelerini düzenlemede çok önemli bir işleve sahip olduğunu göstermektedir. Fitokimyasallar ve bağırsak mikrobiyotası arasında çift yönlü bir etkileşim vardır. Fitokimyasallar bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve organizasyonunu değiştirebilme kabiliyetine sahipken bağırsak mikrobiyotası fitokimyasalların yıkımını sağlayarak biyoyararlanımlarını arttırmaktadır (Kubasova ve ark., 2021).

2.4.3. Fitokimyasalların Bağırsak Bakterileri Üzerine Antimikrobiyal Etkileri

Çeşitli fitokimyasalların patojen bağırsak bakterileri üzerindeki antibakteriyel-baskılayıcı etkisi daha önce rapor edilmiştir (Ahn ve ark., 1998; Jeong ve ark., 2009a; Yan ve ark., 2018). Örneğin siyah goji meyvesinden (*Lycium ruthenicum* Murray) elde edilen antosiyaninlerin simüle edilmiş tükürük, mide ve ince bağırsak sıvılarında sindirilmediği gözlenmiştir. Bununla birlikte antosiyaninler *in vitro* fermantasyon altında, bağırsak mikrobiyotasıyla etkileşime girerek, patojen *Clostridium*, *Prevotella*, *Dialister* ve *Megamonas* bakterilerinin miktarını azaltırken

Bifidobacterium ve *Allisonella* miktarı ile KZYA üretimini arttırmıştır (Yan ve ark., 2018).

Ayrıca fitokimyasalların, bulaşıcı bağırsak hastalıkları olan deney hayvanlarında antimikrobiyal aktivite sergilediği ve hastalık semptomlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Mooyottu ve ark. (2017) tarafından farelerle yapılan çalışmada diyetle %0,05 ve %0,1 oranında eklenen karvakrol takviyesinin, antibiyotikle ilişkili bağırsak disbiyozu ve *C. difficile* enfeksiyonu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Karvakrol takviyesi farelerde ishal insidansını önemli ölçüde azaltmış ve klinik ve ishal skorlarını iyileştirmiştir. Karvakrol fare bağırsağında Enterobacteriaceae gibi patojenik Proteobacteria'ların ve Verrucobacteria gibi diğer bakteri popülasyonlarının bolluğundaki antibiyotik kaynaklı artışları çarpıcı bir şekilde azaltmıştır. Ek olarak karvakrol takviyesinin bakteri çeşitliliğini azaltmadığı ve Lactobacillaceae ve Lachnospiraceae gibi faydalı bakteri popülasyonlarının bolluğunu önemli ölçüde arttırdığı gözlenmiştir.

Antimikrobiyal aktiviteye sahip fitokimyasalların bağırsak disbiyozunun aracılık etme potansiyelinin olduğu kolon kanseri, kolit, diyabet, obezite ve depresyon gibi patolojiler üzerinde de terapötik etkiler gösterebildiği hayvanlar üzerinde yapılan *in vivo* denemelerde rapor edilmiştir. Örneğin Wu ve ark. (2016), yaptıkları çalışmada meyan kökünden ekstrakte edilen bir flavonoid olan isoliquiritigeninin, kolit ile ilişkili kolorektal kanser gelişimi ve bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini, azoksimetan ve dekstran sülfat sodyum kaynaklı kolorektal kanserli fare modeli kullanarak değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda histopatolojik analizlere dayanarak isoliquiritigeninin tümör insidansını azalttığı belirtilmiştir. Ayrıca kontrol grubuna kıyasla kolorektal kanser gelişimi sırasında Bacteroidetes seviyelerinin düştüğü ve Firmicutes seviyelerinin arttığı gözlemlenmiş ve 150 mg/kg dozundaki isoliquiritigenin müdahalesi filum düzeyindeki bu değişiklikleri tersine çevirmiştir. Ek olarak isoliquiritigenin *Escherichia* ve *Enterococcus* patojenlerinin miktarını azaltmış ve bütirat üreten *Butyricoccus*, *Clostridium* ve *Ruminococcus* bakterilerinin miktarını arttırmıştır. Zhou ve ark., (2023) tarafından yapılan çalışmada ise dekstran sülfat sodyum tuzu ile indüklenmiş kolit fare modeli kullanılarak, kekik polifenollerin ülseratif kolit ve bağırsak mikrobiyota bileşimi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir.

Kolit geliştiren farelerin kekik polifenolleri ile tedavi edilmesi, enflamatuar süreçle ilişkili olan *Escherichia*, *Shigella*, *Muribaculum* ve *Clostridium sensu stricto* 1 zararlı bakterileri önemli ölçüde azaltmış ve KZYA üreten *Blautia*, *Bacteroides*, *Romboutsia* ve *Faecalibaculum* bakterilerinin miktarını arttırmıştır. Ayrıca, 1 kg vücut ağırlığı başına 200 ve 400 mg dozlarında uygulanan kekik polifenollerinin, sıkı bağlantı proteini ekspresyonunu etkili bir şekilde yukarı yönde regüle ettiğı ve bağırsak epitel hücre bütünlüğünü arttırdığı gözlemlenmiştir. Ougan'dan (*Citrus reticulata* cv. *Suavissima*) elde edilen polimetoksiflavonla zenginleştirilmiş fraksiyonun (OG-PMF) anti-diyabetik etkilerinin araştırıldığı çalışmada 5 haftalık OG-PMF uygulamasının diyabetik farelerde, metabolik hastalıkla ilişkilendirilen *Desulfovibrio*, *Lachnoclostridium*, *Enterorhabdus* ve *Ralstonia* cinslerinin büyümesini inhibe ettiğı ve diyabet semptomlarına karşı güçlü koruyucu etkiler sergilediğı bildirilmiştir (Chen ve ark., 2023). Diğer bir çalışmada Wang ve ark. (2023), zencefilin ana biyoaktif bileşiğı olan 6-gingerolün, streptozotosin (STZ) ve yüksek yağlı diyetle (YYD) indüklenen prediyabetli farelerde serum glikoz regülasyonuna etkisini ve bu etkinin altında yatan mekanizmayı araştırmıştır. 6-gingerol takviyesinin, lipopolisakkaritler gibi endotoksinlerin üretimi yoluyla bağırsak iltihabına neden olan *Desulfovibrionaceae* popülasyonunun STZ/YYD kaynaklı zenginleşmesini geriye çevirdiğı gözlemlenmiştir. Ayrıca 6-gingerol takviyesi ile KZYA üreten *Alistipes*, *Alloprevotella* ve *Ruminococcus_1* bakterilerinin miktarı artmış ve Firmicutes/Bacteroidetes oranı azalmıştır. Yapılan analizler 6-gingerol müdahalesinin, azalmış açlık glikoz seviyeleri, hafiflemiş insülin direnci ve daha iyi glikoz toleransı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir. Yüksek yağlı diyetle indüklenen farelerin diyetlerine 12 hafta boyunca her gün 1 kg vücut ağırlığı başına 200 mg/kg dozda takviye edilen likopen, amarant ve sorgum kırmızısının anti-obezite etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada test edilen maddelerin bağırsak mikrobiyotasında *Clostridium* miktarını azalttığı ve bakteriyel çeşitliliğı arttırdığı gözlemlenmiştir. Ayrıca likopen, amarant ve sorgum kırmızısının farelerin vücut ağırlıklarını sırasıyla %17,9, %23,5 ve %26,5 oranlarında azalttığı bildirilmiştir (Wu ve ark., 2019). Song ve ark. (2021) ise kronik öngörülemeyen hafif stresi bulunan farelerle bir depresyon modeli oluşturmuş ve farelere intragastrik yolla 28 gün boyunca her gün 100 mg/kg dozda, Pueraria Lobelia'dan izole edilen bir izoflavon

türevi olan puerarin tedavisi uygulamıştır. Puerarin tedavisinin farelerin depresyon benzeri davranışlarını hafiflettiği bulunmuştur. Dışkı örneklerinin analizi sonucunda, kronik stresin patojenik *Proteobacteria*, *Flexispira* ve *Desulfovibrio*'nun miktarını arttırdığı ve faydalı Firmicutes, Bacillales ve *Lactobacillus*'un miktarını azalttığı görülmüştür. Puerarin tedavisi mikrobiyotiklerdeki bu değişiklikleri tersine çevirmiştir. Araştırmacılar, puerarinin antidepresan etkisinin, bağırsak florasını yeniden şekillendirmesiyle bağlantılı olduğunu belirtmiştir.

2.4.3.1. Fitokimyasalların Antimikrobiyal Fonksiyonlarının Potansiyel Etki Mekanizmaları

Fitokimyasalların antimikrobiyal amaçlar için kullanılmasının başlıca avantajlarından biri, çok faktörlü kapasiteleri veya moleküler karışıklıklarıdır. Geleneksel antibiyotikler genellikle belirli bir bakteriyel moleküler hedefe büyük bir tesirle etki ederken, fitokimyasallar birkaç farklı hedefe bağlanabilmektedir ancak genellikle antibiyotiklerden daha az afiniteye sahiptirler. Çok hedefli afinitenin, bakterilerde olası direnç mekanizmalarının oluşumunu engelleyebileceği düşünülmektedir (Díaz-Puertas ve ark., 2023). Bununla birlikte bakterisidal veya bakteriyostatik etki gösteren fitokimyasal bu etkiyi sadece bir hedef üzerinden gerçekleştiriyorsa bakterilerin bu fitokimyasala karşı direnç geliştirmesi mümkündür. Böyle bir durum söz konusu olduğunda, birden fazla fitokimyasal içeren ham bir ekstraktın antimikrobiyal direnç oluşturma olasılığının izole edilmiş aktif fraksiyonlara göre daha düşük olacağını da ifade etmek gerekmektedir (Gupta ve Birdi, 2017).

Fitokimyasalların hedef aldığı farklı bakteri molekülleri arasında hücre duvarı ve hücre zarı bileşenleri ile çeşitli konumlara ve işlevlere sahip proteinler ve dolayısıyla besin metabolizmasına ve hareketliliğe müdahale etme yeteneği yer almaktadır. Bu farmakolojik doğrudan aktivitelere ek olarak, bakterilerin virülans etkisinden sorumlu sistemlerin oluşumunu inhibe eden ve/veya bu sistemleri bozan fitokimyasallar ile direnç mekanizmalarını tersine çevirerek bakterileri geleneksel antibiyotiklere daha duyarlı hale getiren fitokimyasallar da rapor edilmiştir (Díaz-Puertas ve ark., 2023). Bu bölümde, fitokimyasalların öne çıkan potansiyel etki

mekanizmaları; hücre duvarı yapısının bozulması ve bakteriyel fizyolojinin inhibe edilmesi, biyofilm oluşumunun inhibe edilmesi veya olgun biyofilm yapısının bozulması ve antibiyotik duyarlılığının modülasyonu başlıkları altında incelenecektir.

2.4.3.1.1. Hücre Duvarı Yapısının Bozulması ve Bakteriyel Fizyolojinin İnhibe Edilmesi

Bazı fitokimyasalların antibakteriyel aktivitesi, bakteri hücre duvarı üzerindeki etkilerine atfedilmektedir. Fitokimyasalların bakteri hücre duvarlarına bağlı membran proteinleri ile etkileşimi membranın bozulmasına yol açmaktadır. Bakteriyel hücre zarının bozulması, zar potansiyelinin kaybına, genişlemiş zar penetrasyonuna, hücre içi içeriğin sızmasına ve ATP üretiminin bozulmasına neden olmaktadır (AlSheikh ve ark., 2020). *Pseudomonas aeruginosa* bakteri hücrelerine hurma ağacının (*Phoenix dactylifera* L.) flavonoid glikozitleri uygulandıktan sonra taramalı elektron mikroskobu ile yapılan inceleme, bakteri hücrelerinin 30. dakikadan itibaren bozulmaya başladığını ve 60. dakikada çoğu hücrenin tamamen deforme olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada ayrıca *P. aeruginosa*'nın hücre duvarında gözenekler oluştuğu görülmüş ve flavonoid glikozitlerin hücre duvarı ile etkileşime girdiği ve duvarın bütünlüğünü bozduğu öne sürülmüştür (Selim ve ark., 2012). Alkaloidler de çoğunlukla hücre duvarına ve bakterilerin DNA'sına etki ederek antimikrobiyal etki göstermektedir (AlSheikh ve ark., 2020). Eterik yağların hidrofobik yapısı bakterilerin hücre duvarına nüfuz edebilmelerini sağlamakta, bu da daha sonra hücre duvarını bozarak geçirgenliğin artmasına ve hücre içindeki K^+ ve H^+ gibi iyonların, DNA gibi genetik materyallerin, ATP ve proteinlerin hücre dışına salınmasına neden olmaktadır (Aljaafari ve ark., 2021; Chimnoi ve ark., 2018; Lopez-Romero ve ark., 2015). Örneğin; *Ocimum gratissimum*' un taze yapraklarının eterik yağı, gastroenterite neden olabilen *E. coli*, *S. Typhimurium*, *Staphylococcus aureus* ve *S. flexneri* bakterilerinde zar geçirgenliğini arttırmış ve hücre materyalleri ile hücre içi proteinlerin salınımını artırarak bu bakteriler üzerinde 1-2 mg/ml minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinde antibakteriyel etki göstermiştir (Chimnoi ve ark., 2018). Lopez-Romero ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada ise sitronellol, sitronellal ve karveol eterik yağları *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerine karşı antibakteriyel etki göstermiştir. Test edilen eterik yağlar bakterilerin hidrofobikliklerini ve yüzey yüklerini (elektrostatik

potansiyel) değiştirmiş, hücre içine propidyum iyodür alımını arttırmış ve membran bütünlüklerini bozmuştur. Ayrıca *E. coli* ve *S. aureus* bakteri hücre zarlarında hücre dışına doğru K^+ sızıntısı olduğu tespit edilmiştir. Diğer bir çalışmada *B. cereus*'un 2 mM konsantrasyondaki karvakrole maruz kalması sonucunda hücre içi ATP havuzu neredeyse tükenerek sıfıra yakın değerlere inmiştir. Araştırmacılar bu durumun karvakrolün *B. cereus*'un membranlarıyla etkileşime girmesi sonucunda H^+ ve K^+ gibi kanyonların hücre zarı geçirgenliğini değiştirmesi nedeniyle oluştuğunu belirtmiştir. İyon gradyanlarının bozulması, zar potansiyelinin yok olmasına, temel hcreysel süreçlerin bozulmasına ve sonuçta hücre ölümüne yol açmıştır (Ultee ve ark., 1999).

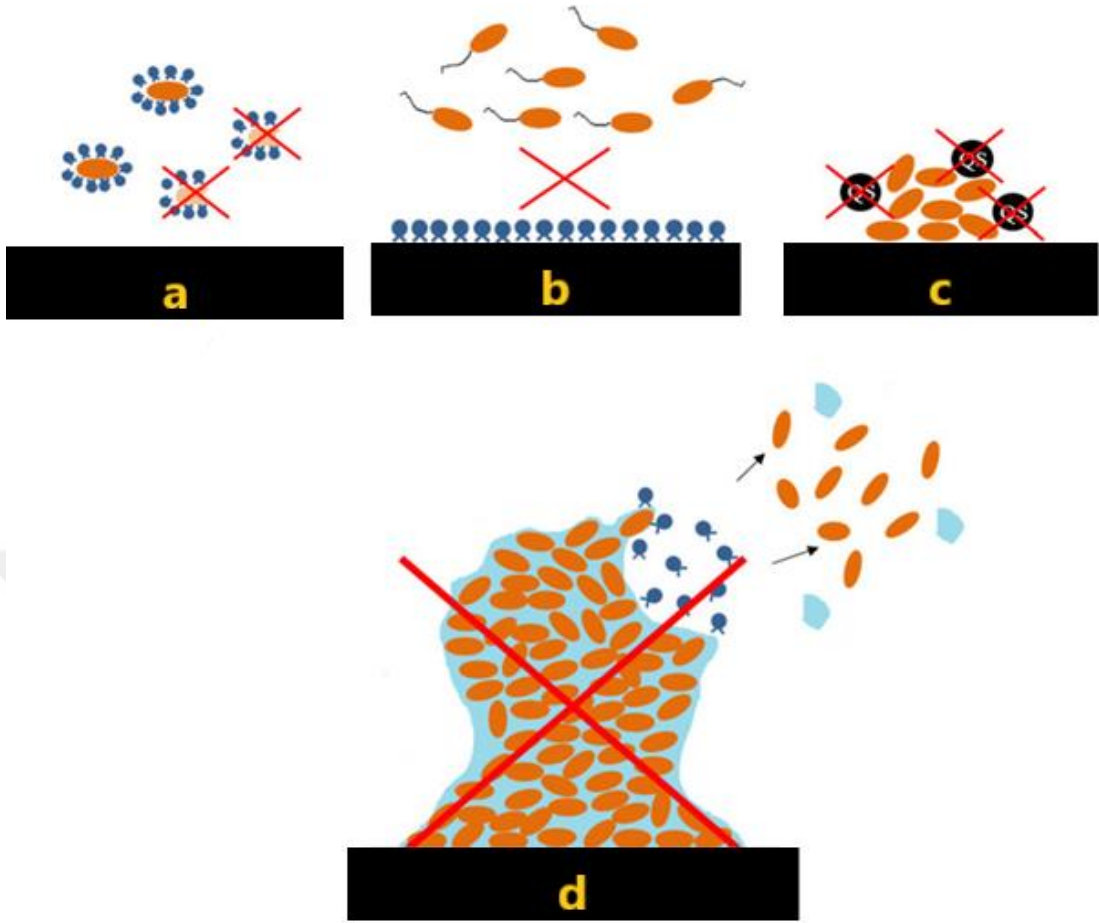
Fitokimyasallar membrana bağlı ATPaz aktivitesinde bozulmaya ve metal iyon şelasyonuna neden olarak bakteri fizyolojisini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (AlSheikh ve ark., 2020). Öjenol, karvakrol ve sinnamaldehitin *E. coli* ve *Listeria monocytogenes* patojenlerinin membrana bağlı ATPaz aktivitesini inhibe ettiği gözlemlenmiştir. Söz konusu çalışmada kommensal bağırsak bakterilerinden *Lactobacillus sakei*'nin *E. coli* ve *L. monocytogenes* patojenleriyle karşılaştırıldığında sinnamaldehite karşı oldukça dirençli olduğu bildirilmiştir (Gill ve Holley, 2006). Bakteri hücrelerinde metal iyonlarının polifenoller tarafından şelatlanması demir yoksunluğuna, metalloenzimlerin aktivitesinde azalmaya ve sitokromlar için gerekli olan hem üretiminin inhibe edilmesi aracılığıyla oksidatif fosforilasyonun engellenmesine neden olabilmektedir. Polifenollerin metallerle kararlı kompleksler oluşturması bakteri büyümesinin inhibisyonuna neden olan asitleşmeyle de sonuçlanabilmektedir (Smith ve ark., 2005). Chung ve ark. (1998) güçlü bir demir bağlama kapasitesine sahip olan tannik asitin *E. coli* ATCC 25922 enterik patojeninin büyümesini inhibe ettiğini gözlemlemiştir. Tannik asidin neden olduğu çökelti giderildikten sonra ortama demir ilave edilmiş ve *E. coli*'nin gelişiminin eski haline döndüğü tespit edilmiştir. Öte yandan tannik asit kommensal bağırsak bakterilerden *B. longum* ATCC 15697 ve *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356'nın büyümesini 500 $\mu\text{g/ml}$ 'ye kadar inhibe etmemiştir. *B. longum* ve *L. acidophilus*'un büyüme için demire ihtiyaç duymadığı bilinmektedir. Araştırmacılar bu bilgi ve gözlemlere dayanarak, tannik asidin *E. coli*'nin büyümesi üzerindeki inhibitör etkisinin, güçlü demir bağlama kapasitesinden kaynaklanıyor olabileceğini öne srmştir.

2.4.3.1.2. Biyofilm Oluşumunun İnhibe Edilmesi veya Olgun Biyofilm Yapısının Bozulması

Antibiyotiklerin etkinliğini sınırlayan önemli etkenlerden biri, mikroorganizmalarda oluşan antibiyotik direncidir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı bağırsaklardaki patojen mikroorganizmalarda antibiyotik direncine neden olmakta, bu ise antibiyotik kullanımının toplum sağlığı üzerine olumsuz etkileri ile ilgili gün geçtikçe artan kaygıların oluşmasına neden olmaktadır (Khare ve ark., 2021). Nitekim bilim dünyası antibiyotiklere dirençli patojen mikroorganizmalar için bir çare bulamazsa 2050 yılından sonra dünya genelinde bu mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyon ve diğer patolojiler nedeniyle yılda yaklaşık 10 milyon kişinin ölmesi beklenmektedir (Cruz-López ve ark., 2020). Mevcut antibiyotik tedavileri istilacı bakterilerin ölmesini ve vücuttan temizlenmesini hedeflediği için bakteriler üzerinde onların direnç mekanizmaları geliştirmeleri için güçlü bir seçici baskı oluşturmaktadır. Bu bağlamda direnç gelişimine neden olan seçici baskıyı en aza indirmek, bakteri büyümesini önleyici etkilerden kaçınılması yoluyla mümkün olacaktır. Antibiyotiklere alternatif yeni stratejilerin bakteriyel büyümeyi hedeflemek yerine, "antipatojenik" veya "antivirülans" tedaviler olarak kabul edilen patogeneze ve virülanstan sorumlu hücresel süreçleri hedeflemesi gerektiği düşünülmektedir (LaSarre ve Federle, 2013). Biyofilm tabakası oluşumu da patojen bakterilerin, konakçıda hastalık yapıcı etkisini arttıran hücresel süreçlerinden biridir. Çünkü planktonik yaşam tarzı ile karşılaştırıldığında biyofilm yapısındaki bakteriler fizyolojik ve fenotipik olarak farklıdır. Biyofilm içerisinde büyüyen bakterilerin, olumsuz çevre şartlarına, yüzey gerilimini değiştiren ajanlara, konağın bağışıklık sistemine (opsonizasyon ve fagositoza) ve antibiyotiklere karşı oldukça dayanıklı oldukları tespit edilmiştir (Hançer Aydemir, 2018). Biyofilm oluşturan mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanlara toleransında, planktonik şekillerine göre 100-1.000 kat daha fazla artış olduğu rapor edilmiştir (Ceri ve ark., 1999). Bu nedenle, biyofilm oluşturan bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi oldukça güç olmaktadır (Hançer Aydemir, 2018). Öte yandan mikrobiyal enfeksiyonların yaklaşık %65'inin bakteriyel biyofilmlerle ilişkili olduğu tahmin edilmektedir (Abdel-Aziz ve Aeron, 2014). Fitokimyasallar biyofilm oluşumunu, bakteriyostatik ve/veya bakterisidal etkiler, yüzeye bakteri yapışmasının

bloke edilmesi veya çoğunluk algılaması (quorum sensing; QS) sinyalinin engellenmesi yoluyla engelleyebilmektedir (Şekil 2.5). Bakteriyostatik ve bakterisit fitokimyasallar, biyofilm oluşturabilen bakteri hücrelerinin sayısını sınırlayarak biyofilm inhibitörleri olarak işlev görebilmektedir (Moura ve ark., 2017). Bununla birlikte yapışma önleyici özelliğe ve/veya QS sinyalleri üzerinde inhibitör etkiye sahip bileşiklerin, bakteri büyümesini hedef almamaları ve bakteriyel ölümü teşvik etmemeleri nedeniyle antibiyotiklere alternatif yeni stratejiler olarak kullanılma potansiyellerinin daha yüksek olduğunu söylemek mümkündür (Rasko ve Sperandio, 2010).





Şekil 2.5. Fitokimyasalların bakteriyel biyofilmlerle mücadele stratejileri. Fitokimyasallar, biyofilm oluşturabilen canlı hücrelerin sayısını azaltan bakteriyostatik ve bakterisit etkilerle biyofilm oluşumunu engelleyebilmektedir (a). Yüzeyleri kaplayarak bakteri yapışmasını bloke edebilmektedir (b). Hücreler arası iletişimden sorumlu olan çoğunluk algılaması (quorum sensing; QS) sinyalleri üzerinde engelleyici etkiler gösterebilmektedir (c). Olgun biyofilm matriksine nüfuz ederek parçalanmasına neden olabilmektedir (d) (Moura ve ark., 2017).

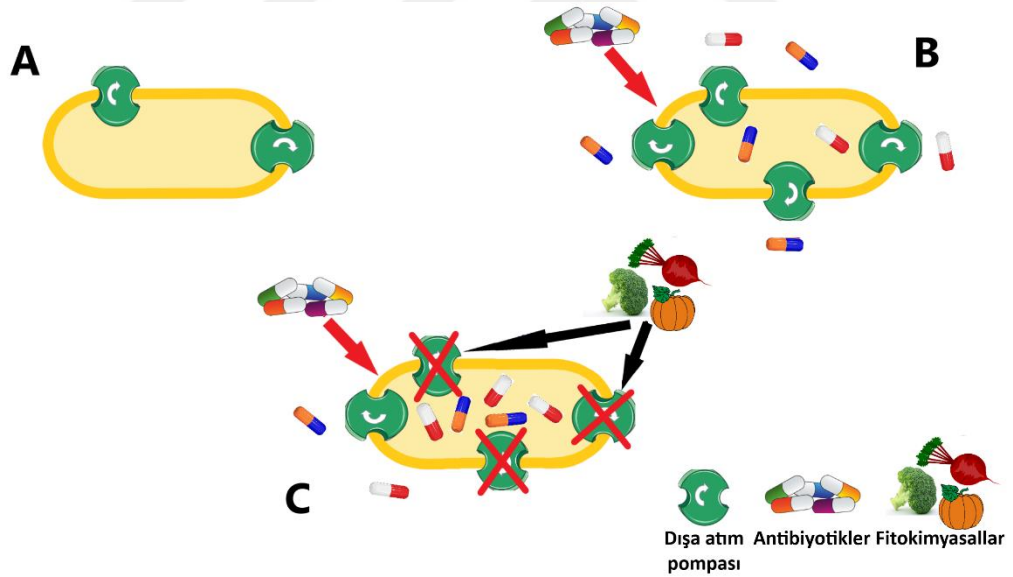
Bazargani ve Rohloff (2016), tarafından yapılan *in vitro* denemede, kişniş (*Coriandrum sativum* L.), anason (*Pimpinella anisum* L.) ve naneden (*Mentha x piperita* L.) elde edilen eterik yağ ve solvent ekstraktları, *E. coli* ve *S. aureus* üzerinde bakteri hücresi bağlanmasının inhibisyonu (yapışma önleyici etki) yoluyla antibiyofilm aktivitesi göstermiştir. Lee ve ark. (2011), tarafından yapılan çalışmada ise brokoli ekstraktı ve brokoli kaynaklı flavonoid bileşikler (kuersetin ve mirisetin) *E. coli* O157:H7 patojen bakterisinde QS ile ilişkili genlerin ekspresyonunu inhibe etmiş ve *E. coli* O157:H7'nin virülans özelliklerini aşağı yönde regüle etmiştir.

Fitokimyasallar olgun biyofilm yapısını, esas olarak ekstraselüler polisakkaritlerden (EPS) oluşan biyofilm matriksine nüfuz ederek parçalayabilmektedir (Şekil 2.5) (Flemming ve Wingender, 2010; Moura ve ark., 2017). Lu ve ark. (2021a), yaptıkları denemede tarçının etanol ekstraktının *Vibrio parahaemolyticus* ve *E. coli* patojen bakterilerinin biyofilm oluşumunu önlemede ve bu bakterilerin olgun biyofilmlerini yok etmede etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca tarçının etanol ekstraktı MİK değerinde uygulandığında, *V. parahaemolyticus* biyofilminde EPS oluşumunu %78,57 oranında inhibe etmiş, 4×MİK değerinde uygulandığında ise olgun biyofilmdeki EPS'yi %61,28 oranında ortadan kaldırmıştır.

2.4.3.1.3. Antibiyotik Duyarlılığının Modülasyonu

Son araştırmalar antibiyotikler ve fitokimyasalların bakteriyel enfeksiyon tedavilerinde birlikte kullanılabilme potansiyelinin olduğuna dikkat çekmektedir. Fitokimyasalların buradaki işlevi, bakterilerin antibiyotiklerin etkileriyle mücadele etmek için kullandığı stratejileri inhibe etmektir. Antibiyotiğe maruz kalan bakterilerde antibakteriyal direnç oluşumunun ana mekanizması dışa atım pompalarının (efflux pump) ekspresyonunun arttırılmasıdır (Şekil 2.6). Dışa atım pompaları bakterilerin plazma zarında bulunan, enerjiye bağımlı bir şekilde çalışan protein yapılarıdır ve başlıca işlevleri toksik bileşiklerin sitoplazmaya girişini engellemektir. Bu yapılar antibiyotiğe maruz kalan bakterilerde büyük miktarda antibiyotiği hücreden dışarıya doğru pompalayarak hücreyi korumaya çalışmaktadır (Aljaafari ve ark., 2021). Yapılan çalışmalarda bazı fitokimyasalların dışa atım pompaları üzerinde inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir (Şekil 2.6). Dwivedi ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada *Ipomoea muricata*'dan izole edilen kanoklavin, tek başına kullanıldığında *E. coli*'nin çoklu ilaca dirençli klinik izolatına karşı antibakteriyel aktivite göstermemiştir. Tetrasiklin ile kombinasyon halinde kullanılması durumunda ise tetrasiklinin MİK değerini 16 kata kadar azaltabildiği tespit edilmiştir. Ayrıca kanoklavinin, ATPaz'a bağımlı gibi görünen dışa atım pompalarını inhibe ettiği ve farklı dışa atım pompası genlerinin ekspresyonunu aşağı yönde regüle ettiği gözlemlenmiştir. Mehta ve ark. (2016) tarafından yapılan *in vitro* çalışmada ise *Allium sativum*, *Syzygium aromaticum*, *Berberis aristata*, *Rhus cotinus* ve *Phyllanthus emblica* bitkilerinin metanolik ekstraktlarının siprofloksasin ve

tetrasiklin antibiyotikleri ile birlikte kullanımının, antibiyotiklerin *S. Typhimurium* patojenine karşı antimikrobiyal aktivitesini sinerjistik bir şekilde arttırdığı bildirilmiştir. Antibiyotiklerin etkisini en fazla güçlendiren ekstraktın *P. emblica* metanolik ekstraktı olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bu ekstraktın *S. Typhimurium* patojeninin AcrAB aracılı dışa atım pompalarını güçlü bir şekilde inhibe ettiği bulunmuştur. Diğer bir çalışmada, öjenol, β -resorsiklik asit, trans-sinamaldehit, timol ve karvakrol eterik yağlarının tek başına veya kombinasyon halinde çoklu ilaca dirençli *S. Typhimurium* DT104'ün beş farklı antibiyotiğe karşı duyarlılığını artırdığı gözlemlenmiştir (Johnny ve ark., 2010). *S. Typhimurium* DT104'ün çalışmada kullanılan antibiyotiklerin bazılarına karşı oluşturduğu direncin AcrAB-TolC dışa atım pompaları aracılığıyla oluştuğu bildirilmiştir (Baucheron ve ark., 2004). Bu nedenle dışa atım pompalarının fitokimyasallar tarafından modülasyonunun patojenik *S. Typhimurium* DT104 bakterisini antibiyotiklere karşı duyarlı hale getirdiği öne sürülmüştür (AlSheikh ve ark., 2020).



Şekil 2.6. Fitokimyasallar ve antibiyotiklerin birlikte kullanılması yoluyla patojenlerin antibiyotik duyarlılığının modülasyonu. Dışa atım pompaları bakterilerin hücre zarında bulunan ve enerjiye bağımlı bir şekilde çalışan protein yapılarıdır ve başlıca işlevleri toksik bileşiklerin sitoplazmaya girişini engellemektir (A). Antibiyotiğe maruz kalan patojenler dışa atım pompalarının ekspresyonunu arttırmakta ve bu yapılar büyük miktarda antibiyotiği hücreden dışarıya doğru pompalayarak hücreyi korumaya çalışmaktadır (B). Bazı fitokimyasallar dışa atım pompaları üzerinde inhibitör etki göstermektedir (C).

Biyofilm yapısındaki bakterilerin antibiyotik direncinin, planktonik şekildekilere kıyasla 100-1.000 kat daha fazla olduğu bilinmektedir (Ceri ve ark., 1999). Bu bağlamda biyofilm oluşumunu inhibe edebilen ve/veya olgun biyofilm yapısını parçalayabilen fitokimyasalların antibiyotiklerle birlikte kullanılması, bakterilerin antibiyotiklere karşı daha duyarlı hale gelmesine olanak sağlayabilmektedir. Örneğin Rosato ve ark. (2020), tarafından yapılan denemede gentamisin, *Cinnamomum zeylanicum* eterik yağı ile kullanıldığında, *E. faecalis* ATCC 29212 ve *S. aureus* Ig22 bakterilerinin biyofilm oluşturmalarını inhibe etmesi için gereken miktarın (sMIC50) 128 µg/ml'den 3,99 µg/ml'ye düştüğü tespit edilmiştir. *S. aureus* ATCC 29213'ün biyofilm yıkımı için gerekli olan gentamisin miktarının, tek başına kullanıldığında 512 µg/ml iken bu miktarın *Mentha piperita* eterik yağı ile birlikte kullanıldığında 33 kat azaldığı gözlemlenmiştir. Bazı fitokimyasalların patojen bakteriler üzerindeki antimikrobiyal aktivitesinin ve bu aktiviteye aracılık eden mekanizmaların araştırıldığı *in vitro* çalışma örnekleri Tablo 2.1'de sunulmuştur.

Tablo 2.1. Bazı fitokimyasalların patojen bakteriler üzerindeki antimikrobiyal aktivitesinin ve bu aktiviteye aracılık eden mekanizmaların araştırıldığı *in vitro* çalışmalar

Fitokimyasal Sınıfı	Fitokimyasal Kaynağı	Fitokimyasal	Hedef Patojen	MİK (Minimal İnhibitör Konsantrasyon)	Etki Mekanizması	Kaynak
Eterik yağlar	Zencefil	Zencefil eterik yağı	<i>Escherichia coli</i>	2,0 mg/ml	✓ Hücre zarı bütünlüğünün bozulması	Wang ve ark. (2020)
			<i>Staphylococcus aureus</i>	1,0 mg/ml		
Alkaloidler	<i>Solanaceous</i> bitkileri	Tomatidine	<i>Staphylococcus aureus</i>	128 µg/ml	✓ ATP sentaz C alt birimi inhibisyonu	Boulet ve ark. (2018)
Eterik yağlar	Karanfil	Öjenol	Metisilin-dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	%0,04	✓ Biyofilm oluşumunun inhibisyonu ve mevcut biyofilmlerin parçalanması ✓ Hücre zarı bütünlüğünün bozulması	Yadav ve ark. (2015)
Saponinler	Elma (<i>Malus domestica</i>)	Ursolik asit	Karbapenem-dirençli <i>Klebsiella pneumoniae</i>	800 µg/ml	✓ Hücre zarı bütünlüğünün bozulması ✓ Biyofilm oluşumunun inhibisyonu	Qian ve ark. (2020a)

Tablo 2.1 (devam). Bazı fitokimyasalların patojen bakteriler üzerindeki antimikrobiyal aktivitesinin ve bu aktiviteye aracılık eden mekanizmaların araştırıldığı *in vitro* çalışmalar

Fitokimyasal Sınıfı	Fitokimyasal Kaynağı	Fitokimyasal	Hedef Patojen	MİK (Minimal İnhibitör Konsantrasyon)	Etki Mekanizması	Kaynak
Flavonoidler	Japon melezi (<i>Larix kaempferi</i>) vb.	Taksifolin	<i>Enterococcus faecalis</i> Vankomisin- dirençli <i>E. faecalis</i>	128 µg/ml 512 µg/ml	✓ β -Ketoasil-asil taşıyıcı protein sentaz III inhibisyonu	Jeong ve ark. (2009b)
Alkaloidler	<i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge	Kriptotanşinon	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300	8 µg/ml	✓ Bakteriyel membran potansiyelinin hızla yok edilmesi ✓ Ciddi membran hasarına neden olmadan NAD ⁺ /NADH dengesinin bozulması	Chen ve ark. (2021)
Flavonoidler	<i>Alpinia calcarata</i> Roscoe	Galangin ve kaempferol	Metisilin-dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>	31,25 µg/ml	✓ NorA dışa atım pompasının inhibe edilmesi	Randhawa ve ark. (2016)

2.4.4. Fitokimyasalların Kommensal Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Prebiyotik - Tipteki Etkileri

Fitokimyasalların, patojenleri inhibe etme potansiyellerinin yanı sıra faydalı bağırsak bakterilerinin büyümesini teşvik etme yeteneğine de sahip oldukları rapor edilmiştir (Dingeo ve ark., 2020). Fitokimyasalların bağırsaktaki faydalı bakterilerin büyümesini ve/veya metabolik aktivitelerini uyararak sağladığı faydalı etkiler genel olarak “prebiyotik-tip” etkiler olarak kabul edilmektedir (Freitas ve ark., 2022). Prebiyotik terimi Aralık 2016'da Uluslararası Bilimsel Probiyotikler ve Prebiyotikler Birliği (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) tarafından gerçekleştirilen ve mikrobiyoloji, beslenme ve klinik araştırma uzmanlarından oluşan bir panel sırasında önerilen tanıma göre “sağlığa fayda sağlayan konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan substrat” anlamına gelmektedir (Gibson ve ark., 2017). Prebiyotiklerin en çok bilinenleri başlıca inülin, frukto-oligosakkaritler ve galakto-oligosakkaritler gibi dirençli oligosakkaritlerden oluşan diyet lifleridir. Son araştırmalar fitokimyasallar ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşimi göz önünde bulundurarak diyet liflerinin yanı sıra fitokimyasalların da prebiyotiklere aday bileşikler olduğunu öne sürmektedir (Alves-Santos ve ark., 2020) .

Başta glikozitler olmak üzere fitokimyasallar kommensal mikrobiyota tarafından karbon ve enerji kaynağı olarak kullanılabilir (Dingeo ve ark., 2020). Örneğin, *L. acidophilus*'un siyanojenik diglikozit amigdalin, kumarin glikozitleri eskülin ve fraksin, alkolik glikozit salisin ile aldehit glikozit vanilin 4-*O*- β -glikoziti metabolize etmesi sonucunda oluşan bazı metabolitleri substrat olarak kullanarak iyi bir büyüme gösterdiği rapor edilmiştir (Theilmann ve ark., 2017). İnsanların beslenme yoluyla aldıkları fenolik bileşikler ağırlıklı olarak şekere bağlı halde glikozitler olarak tüketilmektedir. Glikoza bağlı fenolik bileşiklerin oluşturduğu glikozitler genellikle, ince bağırsakta epitel hücrelerinin laktaz florizin hidrolaz veya sitozolik β -glukozidaz enzimleri tarafından aglikona deglikosile edilmekte, daha sonra bağırsak hücrelerinin faz II enzimleri tarafından *O*-glukuronid/*O*-sülfat konjugatlarına dönüştürülmekte ve bu konjugatlar karaciğere taşınmaktadır (Kawabata ve ark., 2019). Fenolik bileşiklerin galaktoz, arabinoz ve ramnoz gibi glikoz dışındaki şekerlere,

bağlanarak oluşturduğu diğer glikozitler ise ince bağırsaktaki hidrolitik enzimler tarafından parçalanamamakta, dolayısıyla ince bağırsakta emilememekte ve böylece kalın bağırsağa ulaşmaktadır (Alves-Santos ve ark., 2020; Kawabata ve ark., 2019; Theilmann ve ark., 2017). Kalın bağırsakta yer alan gerekli genetik donanımlara sahip bakteriler glikozitin şeker parçasını hücre içinde α ,L-ramnosidaz ve β ,D-glukosidaz gibi enzimleri aracılığıyla parçalayabilmektedir. Daha sonra bu şeker parçası bakteriler tarafından karbon ve enerji kaynağı olarak kullanılabilmekte ve bakteri türüne bağlı olarak çeşitli yollardan bütirat ve propiyonata metabolize edilmektedir (Dingeo ve ark., 2020). Fitokimyasallar böylece, KZYA gibi metabolitler üreten faydalı bakterilerin büyümesini uyarabilmektedir. Faydalı bakteri miktarının artması da konakçıya iştah, insülin direnci, lipid birikimi ve inflamasyonun azaltılması ve regülasyonu gibi çeşitli yararlı etkiler sağlamaktadır (Canfora ve ark., 2019). Bu konunun araştırıldığı *in vivo* hayvan çalışmalarında ve klinik insan denemelerinde fenolik bileşiklerin kommensal bağırsak bakterileri üzerinde prebiyotik-tipte etki gösterdiği rapor edilmiştir. Örneğin maydanozdan elde edilen dört karakteristik 7-O-flavonoid glikozitin yorgunluk önleyici etkilerini ve bağırsak mikrobiyota bileşiminde oluşturabileceği değişimleri araştırmak için yorgun fare modelinin kullanıldığı çalışmada, yorucu yüzme grubunda Firmucutes/Bacteroidetes oranı artarken farklı maydonoz flavonoidi ekstraktı müdahale gruplarında bu oranın azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca maydonaz flavonoidi alımının *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsleri ile KZYA üreten bakterilerden *Roseburia* and *Anaerostipes* cinslerinin nispi miktarını arttırdığı bildirilmiştir. Üstelik test edilen maydonoz flavonoidlerinden bazılarının asetat, propiyonat ve bütirat üretimini arttırabildiği de tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2022b). Lima ve ark. (2019) tarafından yapılan klinik denemede ise görünüşte sağlıklı 20-40 yaş aralığındaki 10 kadına iki ay boyunca her gün 300 ml ölçüsünde verilen ve hesperidin ve naringin flavonoidleri açısından zengin olduğu bilinen portakal suyunun, faydalı *Bifidobacterium* spp. ve *Lactobacillus* spp. bakteri popülasyonlarını arttırdığı gözlenmiştir. İlgili takviye, KZYA üretiminde artışa ve mikrobiyota kaynaklı toksik amonyak metabolitlerinde azalmaya neden olmuştur. Ayrıca LDL, glikoz ve insülin duyarlılığı gibi kan biyokimyasal parametrelerini iyileştirmiştir. Diğer bir çalışmada polifenollerce zengin şeftali kabuğu ekstraktının, yüksek yağlı diyet ile indüklenen obez farelerin bağırsak mikrobiyota bileşimi ve lipid metabolizması üzerindeki etkileri

araştırılmıştır (Kan ve ark., 2020). Şeftali kabuğu ekstraktı uygulaması obez farelerde *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae*, *Prevotellaceae*, *Alloprevotella*, *Akkermansia*, *Roseburia* ve *Ruminococcus* bakterilerinin nispi bolluğunu ve KZYA üretimini arttırmış ve lipid birikimini önemli ölçüde inhibe etmiştir. Ek olarak, yüksek yağlı diyetle beslenen farelerin Firmicutes/Bacteroidetes oranı kontrol grubundakilere kıyasla önemli bir artış gösterirken şeftali kabuğu ekstraktı uygulaması bu artışı hafifletmiştir (Kan ve ark., 2020). Yüksek fruktozlu diyetle beslenen farelerin 8 hafta boyunca her gün 1 kg vücut ağırlığı başına 50, 100 ve 200 mg/kg dozlarında çoban çantası (*shepherd's purse*) bitkisinin su ekstraktı (SPSE) ile tedavi edildiği araştırmada ise ekstraktın içeriğinde fenolik bileşikler barındırdığı tespit edilmiş ve SPSE uygulamasının asetat, propiyonat ve bütirat miktarını doza bağımlı olarak arttırdığı ve Firmicutes/Bacteroidetes oranını azalttığı bildirilmiştir. SPSE uygulaması yüksek fruktozlu diyetle beslenen farelerde *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Alloprevotella* ile *Parabacteroides* kommensallerinin miktarını arttırırken patojen *Helicobacter* miktarını azaltmıştır (Lu ve ark., 2021b).

Nitrojen içeren bazı fitokimyasallar bakteriler tarafından metabolize edilerek enerji ve nitrojen kaynağı olarak kullanılabilir. Ancak fitokimyasalların çoğu nitrojen içermemektedir. Nitrojen kaynağı olarak kullanılabilir fitokimyasallar alkaloidler ve glukosinolatlardır (Dingey ve ark., 2020). Bacteroidetes, Firmicutes, Actinomycetes ve Proteobacteria şubelerinin birçok üyesinin glukosinolatları metabolize edebildiği rapor edilmiştir (Narbad and Rossiter, 2018). Glukosinolatların tyoglikosidazlar tarafından parçalanması sonucunda serbest bırakılan şeker, bakteriler tarafından enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır (Dingey ve ark., 2020). Kafein gibi pürin alkaloidleri ise intestinal mikrobiyota için substrat görevi görebilmektedir. Mikrobiyota bu alkaloidlerden ksantin ve hipoksantin gibi çeşitli nükleik asitler yani pürinler üretebilmektedir. Üretilen pürinlerin mikrobiyota tarafından hem nitrojen kaynağı hem de enerji kaynağı olarak kullanılabilirliği rapor edilmiştir (Faray ve ark., 2020). Wang ve ark. (2017) tarafından yapılan *in vitro* çalışmada bağırsak bakteri suşlarının bir alkaloid olan berberin ile inkübe edilmesi sonucunda bütirat üretiminin arttığı görülmüştür. Ayrıca yüksek yağlı diyet uygulamasına tabi tutulan hamsterlerin 10 gün boyunca her gün 100 mg/kg dozda berberin ile ağızdan tedavi edilmesi de dışkı

ve plazmalarındaki bütirat miktarını sırasıyla 1,8 ve 2,5 kat arttırmıştır. Berberin ile 10 gün boyunca tedavi edilen ob/ob farelerinden alınan dışkı numunelerinin bakteriyel kompozisyon analizi ise berberinin fare bağırsaklarında bütirat üreten bakterilerin (*Enterobacter*, *Escherichia-Shigella*, *Incertae sedis*, *Bacteroides*, *Lachnospiraceae* *FCS020 group*, *Clostridium sensu stricto* 1 ve *Akkermansia*) miktarını arttırdığını göstermiştir.

Karotenoidlerin ince bağırsaktaki emilimi ve biyoyararlanımı oldukça düşüktür ve bu nedenle genellikle kolona aktarılmaktadırlar. Kolonda yer alan mikroorganizmaların karotenoidlerin biyoyararlanımına nasıl katkıda bulunduğu dair kanıtlar hala eksik olsa da, kolonda karotenoid alımını kolaylaştıran birçok lipit taşıyıcı tespit edilmiştir. Örneğin, SR-B1 (Scavenger receptor, class B type I; Çöpçü reseptör, sınıf B tip I) kolonik epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir ve bu karotenoidlerin kolondan alınabileceğini düşündürmektedir. Bağırsak lümeninde kalan karotenoidler mikroorganizmalar tarafından lipit metabolizmasını arttırmak için ve oksidatif hasarı azaltmak için kullanılabilen ya da sindirilmemiş liflerle birlikte dışkıyla vücut dışına atılabilmektedir (Eroglu ve ark., 2023). Birçok çalışma karotenoidlerin prebiyotik-tipteki etkilerini rapor etmiştir (Singh ve ark., 2016; Wiese ve ark., 2019). Örneğin domates ürünleri veya takviyeleri açısından zengin bir diyet yoluyla ulaşılabilen likopenin (1 ay boyunca 7 ve 30 mg/gün), 10 gramında matriksine gömülü halde 7 mg likopen içeren bitter çikolatanın (1 ay boyunca 10 g/gün) ve bitter çikolatanın (1 ay boyunca 10 g/gün) 30 obez denneğin mikrobiyotası üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Likopen verilen obez deneklerin mikrobiyotasında *B. longum* ve *Bifidobacterium adolescentis* türlerinde doza bağlı artışlar gözlenmiştir. Bitter çikolata tüketimi ise *Lactobacillus*'un nispi bolluğunun artmasına neden olmuştur (Wiese ve ark., 2019). Karotenoidlerin bakteriler tarafından doğrudan enerji kaynağı olarak kullanıldığına dair çok az kanıt bulunmaktadır. Araştırmacılar kanıt yetersizliğine dayanarak karotenoidlerin bakteriler tarafından büyümek için substrat olarak kullanılma ihtimalinin yani doğrudan prebiyotik olma olasılığının düşük olduğunu ifade etmektedir. Bu nedenle karotenoidlerin prebiyotik-tipteki etkilerine aracılık eden ilave etki yolları araştırılmıştır. Bu çerçevede karotenoidlerin kolon da dahil olmak üzere gastrointestinal sistemde oksidatif stresi azaltarak bazı bakterilere zararlı

olabilecek reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu önlemesinin ilgili mekanizmalardan biri olabileceği düşünülmektedir. Nitekim Firmicutes filumu üyelerinin oksidatif strese ve antioksidanların varlığından etkilendiği bilinmektedir. Örneğin lipoik asit tarafından indüklenen düşük oksidatif stres varlığında, daha yüksek sayıda *Lactobacillus* spp. bulunmaktadır (Eroglu ve ark., 2023).

İnce bağırsakta emilimi ve biyoyararlanımı düşük olan bir diğer fitokimyasal bileşik grubu saponinlerdir ve diyetle alınan saponinlerin büyük bir kısmı kolona geçmektedir. Kolonda çeşitli mikrobiyota türleri, ikincil glikozitler veya sapogeninler oluşturmak için glikozidaz, ramnosidaz veya ksilosidaz gibi glikosidaz enzimleri sayesinde saponinleri deglikosile edebilmektedir. *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium* ve *Eubacterium*'un ginsenosidler gibi birçok saponin türünün metabolizasyonunda rol oynadığı bilinmektedir (del Hierro ve ark., 2018). Mikrobiyotanın saponinleri metabolize etmesi sonucunda oluşan ikincil glikozitler gibi metabolitlerin, mikrobiyota tarafından enerji kaynağı olarak kullanılması ve böylece mikrobiyota üzerinde prebiyotik-tipte etkiler göstermesi muhtemeldir. Literatürde saponinlerin prebiyotik-tipte etkiler gösterdiğine dair çalışmalar mevcuttur (del Hierro ve ark., 2018). Örneğin Li ve ark. (2022), kinoa kepeğinden ekstrakte edilen total saponinlerin obez sıçanlar üzerindeki potansiyel terapötik etkisini ve altta yatan mekanizmanın bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili olup olmadığını araştırmıştır. Bu araştırma sonucunda kinoa kepeği ekstraktı total saponinlerinin, yüksek yağlı diyet nedeniyle azalan faydalı bacilli'nin azalmasını güçlü bir şekilde durdurduğu ve yüksek yağlı diyet nedeniyle önemli ölçüde azalan *Bacteroidetes* bolluğunu kontrol grubundakine benzer seviyelere getirdiği bildirilmiştir. Aynı zamanda faydalı *Lactobacillus*'un miktarını önemli ölçüde arttırdığı görülmüş ve vücut ağırlığı yönetimi ve bu durum arasında pozitif bir bağlantı olduğu öne sürülmüştür. Üstelik bu uygulamanın *Allobaculum* ve *Butyricimonas* gibi bütirat üreten bakterilerin miktarını arttırdığı ve lipopolisakkarit üreten zararlı *Desulfovibrio*'nun miktarını azalttığı tespit edilmiştir.

Fitokimyasalların metabolik sendrom, obezite, ishal ve majör depresif bozukluk gibi hastalıklar üzerindeki iyileştirici ve hastalık semptomlarını giderici etkisinin araştırıldığı klinik insan denemeleri Tablo 2.2'de özetlenmiştir. Bu klinik

insan denemeleri fitokimyasalların söz konusu iyileştirici ve semptom giderici etkisine bağırsak mikroorganizmaları üzerindeki antimikrobiyal ve prebiyotik-tipteki aktivitelerinin aracılık edip etmediği konusunda da veriler sunmaktadır.



Tablo 2.2. Fitokimyasalların çeşitli metabolik ve psikiyatrik hastalıklar üzerindeki iyileştirici ve hastalık semptomlarını giderici etkisi ile bu etkiye aracılık etme potansiyeli olan bağırsak mikrobiyotası üzerindeki fonksiyonlarının araştırıldığı klinik insan denemeleri

Fitokimyasal Sınıfı	Fitokimyasal Kaynağı	Fitokimyasal/Ekstrakt	Katılımcı Sayısı ve Özellikleri	Süre	Doz	Temel Etkiler	Kaynak
Polifenoller	Yeşil çay	890 mg/1 g kateşin içeren kafeinsiz yeşil çay ekstraktı şekerlemesi	32-43 yaş aralığında, metabolik sendromlu 21 birey	28 gün	1g/gün	✓ Dolaşımdaki kateşin konsantrasyonu ↑ ✓ Kateşinlerin mikrobiyal metaboliti γ-valerolaktonların dolaşımdaki konsantrasyonu ↑ ✓ Serum endotoksin düzeyi ↓ ✓ Açlık glikozu seviyesi ↓	Zeng ve ark. (2024)
Flavonoidler Fenolik asitler Saponinler	Yabani kekik (<i>Thymus serpyllum</i> L.)	Yabani kekik (<i>Thymus serpyllum</i> L.) ekstraktı	30-70 yaş aralığında, sağlıklı ancak aşırı kilolu 40 birey	8 hafta	İlk 4 hafta 600 mg/gün Son 4 hafta 900 mg/gün	✓ Firmicutes/Bacteroidetes oranı ↓ ✓ Gastrointestinal semptomlar ↓ ✓ Dışkı sıklığı ↑ (Sonuçlarda herhangi bir doza bağımlılık gözlenmemiştir)	Knaub ve ark. (2022)
Polifenoller	Kırmızı şarap	Antosiyaninler, flavonoller ve stilbenler gibi kırmızı şarap polifenolleri	45-50 yaş aralığında obez ve metabolik sendromlu 10 birey	60 gün	30 gün kırmızı şarap (272 ml/gün) 30 gün alkolsüz kırmızı şarap (272 ml/gün)	✓ LPS üreten <i>Escherichia coli</i> ve <i>Enterobacter cloacae</i> ↓ ✓ Bütirat üreten <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ve <i>Roseburia</i> ↑ ✓ Kommensal <i>Bifidobacterium</i> spp. ve <i>Lactobacillus</i> spp. ↑ ✓ Metabolik sendrom risk belirteçleri ↓	Moreno-Indias ve ark. (2016)

Tablo 2.2 (devam). Fitokimyasalların çeşitli metabolik ve psikiyatrik hastalıklar üzerindeki iyileştirici ve hastalık semptomlarını giderici etkisi ile bu etkiye aracılık etme potansiyeli olan bağırsak mikrobiyotası üzerindeki fonksiyonlarının araştırıldığı klinik insan denemeleri

Fitokimyasal Sınıfı	Fitokimyasal Kaynağı	Fitokimyasal/Ekstrakt	Katılımcı Sayısı ve Özellikleri	Süre	Doz	Temel Etkiler	Kaynak
Saponinler, Alkaloidler Lignanlar	Asya ginsengi (<i>Panax ginseng</i>)	Ana biyoaktif bileşeni saponinler olan Kore kırmızı ginseng tozu	19-65 yaş aralığında, metabolik sendromlu 60 birey	8 hafta	6000 mg/gün	✓ Firmicutes ve Proteobacteria filumları ↓ ✓ Bacteroidetes filumu ve <i>Prevotella</i> cinsi ↑ ✓ Sistolik kan basıncı ↓	Seong ve ark. (2021)
Flavonoidler	Portakal	Flavonoid açısından zengin portakal suyu (Toplam flavonoid içeriği $157,9 \pm 1,4$ mg/100 g)	18-29 yaş aralığında majör depresif bozukluk tanısı alan 40 birey	8 hafta	Günde 3 kez 190 ml	✓ <i>Butyricoccus pullicaecorum</i> ↑ ✓ LPS düzeyi ↓ ✓ Serum zonulin ve klaudin-5 seviyeleri ↑ ✓ Serum beyin kaynaklı nörotrofik faktör seviyesi ↑ ✓ Depresif belirteçler ↓	Choi ve ark. (2023)
Fenolik bileşikler Eterik Yağlar Kumarin	Tarçın (<i>Cinnamomum cassia</i>)	Tarçın suyu ekstraktı	İshal semptomları olan 70 birey	8 hafta	Günde 2 kez 400 mg	✓ Bağırsak mikrobiyota α çeşitliliği ↑ ✓ Kommensal <i>Bifidobacterium longum</i> ↑ ✓ Dışkı izobutirik asit içeriği ↑ ✓ Kolonik geçiş süresi ↑ ✓ Ekstrakt ishal semptomlarını iyileştirmiştir.	Park ve ark. (2023)

Tablo 2.2 (devam). Fitokimyasalların çeşitli metabolik ve psikiyatrik hastalıklar üzerindeki iyileştirici ve hastalık semptomlarını giderici etkisi ile bu etkiye aracılık etme potansiyeli olan bağırsak mikrobiyotası üzerindeki fonksiyonlarının araştırıldığı klinik insan denemeleri

Fitokimyasal Sınıfı	Fitokimyasal Kaynağı	Fitokimyasal/Ekstrakt	Katılımcı Sayısı ve Özellikleri	Süre-Doz	Temel Etkiler	Kaynak
Polifenoller	Nar	Polifenol açısından zengin nar ekstraktı	Hafif hiperlipidemili obez 49 birey	İki kola ayrılan katılımcılar 6 ay boyunca günde, dozlar arasında 3 haftalık arınma süresi olmak üzere dönüşümlü olarak iki doz (her biri 3 hafta süren D1 ve D2) nar ekstraktı veya plasebo tüketmiştir. D1: 164 mg fenolik bileşik içeren 450 mg nar ekstraktı D2: 656 mg fenolik bileşik içeren 1,8 g nar ekstraktı	✓ D1 ve D2- Kommensal <i>Bacteroides</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Butyricicoccus</i> , <i>Odoribacter</i> ve <i>Butyricimonas</i> ↑ ✓ D2- Patojen <i>Parvimonas</i> , <i>Methanobrevibacter</i> ve <i>Methanosphaera</i> ↓ ✓ D2-Plazma lipopolisakkarit bağlayıcı protein seviyesi ↓	González-Sarrías ve ark. (2018)

2.5. Sığla Yağı

Orientalis sweet gum, Sığla storax, Styrax liquids ve Levant styrax olarak da adlandırılan, halk arasında genel kabul görmüş ismi ile “sığla yağı”, Anadolu sığla ağacı (*Liquidambar orientalis* Miller) (Şekil 2.7 (a)) gövdesinin yaralanmış kabuk kısımlarından elde edilen yarı-sıvı, balsam kıvamında reçineli bir eksudattır (Arslan ve Şahin, 2016; Aydıngöz ve Bulut, 2014a; Demirtas ve ark., 2023). Sığla ağaçlarının gövdesinde yaralanma sonucunda oluşan patolojik balsam kanalları bulunmaktadır (Şekil 2.7 (b)) ve sığla yağı bu kanallardan salgılanan balsamdan üretilmektedir. Salgılanan bu balsam ağacın gövdesinde oluşan yaranın iyileşmesinde rol oynamaktadır. Sığla ağacına gövdesinde oluşan balsamdan dolayı Latince’de sıvı anlamına gelen “liquidus” ve Arapça’da güzel kokulu aromatik maddelere verilen genel isim olan “amber” kelimelerinin birleşiminden oluşan güzel kokulu sıvı anlamındaki *Liquidambar* ismi verilmiştir (Deniz, 2010). Dünya genelinde Anadolu sığla ağacı haricinde Asya kıtasında *Liquidambar formosana* ile *Liquidambar edentata* ve Amerika kıtasında *Liquidambar styraciflua* ile *Liquidambar macrophylla* olmak üzere 4 farklı sığla ağacı türü daha bulunmaktadır (Arslan ve Şahin, 2016). Türkiye’de geleneksel olarak “günlük ağacı” olarak da tanımlanan Anadolu sığla ağacı Hamamelidaceae familyasından Bucklandioidae alt familyasının, *Liquidambar* cinsine bağlı bir türdür. Türkiye’de, özellikle de Köyceğiz, Fethiye, Dalaman, Ula ve Marmaris’te alçak ve deniz seviyesine yakın sulu dereler içerisinde ve sulak kısımlarda yayılış göstermektedir (Arslan ve Şahin, 2016; Aydıngöz ve Bulut, 2014a).



Şekil 2.7. Anadolu sığla ağacı (a) ve gövdesinde yer alan patolojik balsam kanalları (b) (Anonim, 2021b)

2.5.1. Sığla Yağının Üretim Süreci

Anadolu sığla ağacından sığla yağı üretimi birçok aşama ile meydana gelmektedir. İlk aşama uygun ağaç seçimidir. Bu amaçla gövde yapısı düzgün olan ve göğüs çapı taban günlüklerinde en az 15 cm, dağ günlüklerinde ise en az 10 cm olan ağaçlar işaretlenmektedir. Ağaç seçimi yapılmasının nedeni çapı düşük olan ağaçlarda verimin az olması ve ağaç gelişiminin olumsuz etkilenmesidir. Mart ayı itibariyle işaretlenen ağaçların gövdelerinin 1/3'lük kısmı sağlam kalacak şekilde 2/3'lük kısmında, ağaç çapına göre değişen sayıda, 10 cm genişlikte, 50 cm uzunlukta şeritler oluşturacak biçimde kambiyumun zedelenmemesine de dikkat edilerek kambiyuma kadar kabuklar sıyrılmaktadır. Açılacak yara yüzeylerinde kabuğun yontulmasındaki amaç, damar açmayı kolaylaştırmak için düzgün bir yüzey oluşturmak ve diri odun kısmını güneşin etkisine maruz bırakarak patolojik balsam kanallarının oluşmasına zemin hazırlamaktır. Yaklaşık bir ay bu şekilde bekletilen ağaçlarda, mayıs ayı içerisinde kaşık ismi verilen bir alet ile yaraların açılması işlemine başlanmaktadır (Şekil 2.8 (a)). Diri oduna yaklaşık 3-4 mm girilerek 4-5 cm genişliğinde yara oluşturma işlemi “damar açma” olarak isimlendirilmektedir (Arslan ve Şahin, 2016).

Mayıs sonuna kadar devam eden damar açma işlemi tamamlandıktan 1 hafta sonra yara yüzeyleri tekrar kaşıkla kazınmakta ve bu işleme “sur” adı verilmektedir. Sur işleminden 15 gün sonra yağ (Şekil 2.8 (b)) alma gerçekleşmekte ve bu işe de “sur arkası” denilmektedir. 15 gün sonra ise “sefer” adı verilen asıl yağ alma işlemi başlamakta ve Temmuz ortasından Ekim sonuna kadar her 15 günde bir damarlar kaşıkla sıyrılarak devam etmektedir. Kıl torbalar içerisinde toplanmış olan yağın içinde odun ve kabuk parçacıkları da bulunmaktadır ki bu karışım “sıyrıntı” olarak adlandırılmaktadır. Torbalardan çuvallara alınan sıyrıntılar sıkıldıktan sonra 1/3’ü su ile dolu kazanlarda yaklaşık 30 dakika kaynatılmaktadır (Şekil 2.8 (c)) (Arslan ve Şahin, 2016). Kaynatılan sıyrıntı saplı yabalarla kazınarak keçi kılından yapılmış torbalara konulmakta ve bu torbalar preslerle sıkıştırılarak sığla yağı çıkartılmaktadır (Şekil 2.8 (d)) (Aydingöz ve Bulut, 2014a). Yağın mekanik ya da hidrolik yollarla odun ve kabuk sıyrıntılarından ayrılması işlemi “presleme” olarak tanımlanmaktadır (Şekil 2.8 (e)). Presten arta kalan az da olsa yağ içeren sıyrıntılara “buhur” ismi verilmektedir. En son aşamada su ile karışık olan sığla yağı beton havuzlarda dinlendirilmekte ve böylece üzerindeki suyun uzaklaşması sağlanmaktadır. Her ne kadar karışımın üstünde kalan su uzaklaştırılsa da piyasaya arz edilebilecek hale gelen sığla yağı (Şekil 2.8 (f)) bünyesinde yaklaşık %25-30 oranında su bulundurmaktadır (Arslan ve Şahin, 2016). *L. orientalis*'ten elde edilen sığla yağının (sigla storax) insan tüketimine yönelik gıdalara doğrudan eklenmesi için güvenli olduğu Gıda ve İlaç İdaresi tarafından garanti edilmiştir (Code of Federal Regulations (CFR) Title 21 - FDA172.510'da listelenmiştir; Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration), ABD 2017).



Şekil 2.8. Sığla yağının üretim aşamaları. Damar açma işlemi (a), patolojik balsam kanallarından sızan sığla balsamı (b), torbalara doldurulup sıkılan sıyrıntıların kaynatılması (c), presleme işlemi (d, e) ve piyasaya arz edilebilecek hale gelen sığla yağı (f) (Anonim, 2023a; Anonim, 2023b)

2.5.2. Sığla Yağının İçeriği

Anadolu sığla yağı esas olarak yapısında asit, ester, alkol, fenolik ve eterik yağ bileşikleri bulundurmaktadır (Arslan ve Şahin, 2016). Aşkun ve ark. (2021) tarafından anadolu sığla ağacından elde edilen iki farklı sığla yağı örneğinin fenolik profili, yüksek performanslı sıvı kromatografisi (High-performance liquid chromatography, HPLC) sistemi kullanılarak araştırılmıştır. HPLC analizi ile birinci sığla yağı örneğinin 5 flavonoid bileşik (juglon, naringenin, rosmarinik asit, vanilik asit ve ekinakozit) ve ikinci sığla yağı örneğinin ise 4 flavonoid bileşik (juglon, apigenin-7-glukozit, naringenin ve vanilik asit) içerdiği ilk kez rapor edilmiştir. Ayrıca her iki örnekte de juglonun ana flavonoid olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak sığla yağı örneklerinden elde edilen eterik yağların bileşenleri de araştırılmış ve ana bileşenlerin (*E*)-etil sinamat (%27,5 ve %30,6), δ -kadinol (%11,0 ve %12,0) ve sinnamil alkol (%7,2 ve %7,9) olduğu görülmüştür (Aşkun ve ark., 2021). Gurbuz ve ark. (2013) tarafından yapılan sığla eterik yağı analizi sonucunda ise ana bileşenler sırasıyla stiren

(%81,9), sinnamil alkol (%6,9), α -pinen (%3,5), benzen propanol (%3,4) ve 4-etil fenol (%1,9) olarak tespit edilmiştir. Diğer bir araştırmada sığla yağının ana eterik yağ bileşenlerinin stiren (%70,4), α -pinen (%19) ve β -pinen (%4,3) olduğu bildirilmiştir (Fernandez ve ark., 2005). Kim ve ark. (2008) ise sığla eterik yağı temel bileşenlerinin *trans*-sinnamil alkol (%45,07), hidrosinnamil alkol (%41,13), β -karyofillen (%3,60) ve stiren (%1,56) olduğunu belirtmiştir. Sığla yağının içeriğindeki etken maddelerin türü ve miktarı iklim ve coğrafi koşullar, hasat zamanı, işlenme biçimi, saklanma koşulları ve ekstraksiyon yöntemi gibi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (Baloglu ve ark., 2023; Göker, 2019). Yukarıda verilen çalışmalarda sığla yağı içeriğindeki eterik yağ ve fenolik bileşiminde görülen farklılıkların da bu faktörlere bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir.

2.5.3. Sığla Yağının Kullanım Alanları ve Antimikrobiyal Özellikleri

Sığla yağı çok eski devirlerden beri tanınmakta ve kullanılmaktadır. Batık Fenike gemilerinden çıkan, içinde sığla balsamı bulunan amforalardan elde edilen bulgulara dayanarak Fenikeli tüccarların sığla yağı ticareti yaptığı saptanmıştır. Sığla yağı milattan önce 15. yüzyılda Mısırlılar tarafından mumyalama işleminde kullanılmıştır (Aydingöz ve Bulut, 2014a). Mısır kraliçesi Kleopatra bu yağı aşk iksiri parfümü olarak kullanmıştır (Ürker ve Yalçın, 2011). Hipokrates döneminden itibaren tıbbi açıdan kullanımı mevcuttur. Hipokrates günde 1 veya 4 gram miktarındaki sığla yağının güç verici, yatıştırıcı, kabız çözen, idrar arttırıcı, adet söktürücü ve romatizma ağrılarını giderici olarak kullanılabileceğini belirtmiştir. Dioscorides ise sığla yağının dövülüp sütle karıştırılarak kötü durumda olan yaraların tedavisinde merhem olarak kullanılabileceğini söylemiştir (Kâhya, 2015). Milattan sonra 3. yüzyılda yaşayan Roma imparatoru Caracalla mide ülseri rahatsızlığı için Epidaurus, Kos ve Bergama Asklepion'unda tedavi görmüştür. İmparator Caracalla'nın Bergama Asklepion'unda sığla yağı ve çam reçinesine bal karıştırılarak yapılan bir tür ilaçtan şifa bulup iyileştiği ve bu sebeple kente ve doktorlara minnet borcunu ödemek için bağışlarda bulunduğu bilinmektedir (Aydingöz ve Bulut, 2014a). İslam Dünyasının seçkin Türk hekimlerinden İbn Sina ise sığla yağının balla karıştırılarak haricen uygulanmasının basur tedavisinde kullanılabileceğini ve bağırsağın içeri çekilmesini sağlayacağını ifade etmiştir (Kâhya, 2015). On yedinci yüzyılın önde gelen gezginlerinden biri olan

Evliya Çelebi'nin Marmaris yöresinde geniş alanlarda yayılışını gördüğü sığla ağacı ve sığla yağıyla ilgili "*Sığla yağı dedikleri odur ki kavak gibi küçücük ağaçlardır, dağı taşı tutmuştur. O diyarın küçük büyük reayası ellerinde birer eğri keskin kızıağı gibi demirler ile bütün ağaçların kabuklarını yol yol kazıyıp çuvallara doldururlar. Ama ağaçların kabuğunu bütün kazımazlar ki kurur. Zira zeametleridir, mahsul alırlar. Sonra o kabukları cenderelerde sıkıp kabuklarını tulumlara doldurup yedi iklime gidip mübarek gecelerde buhur yakarlar. Ham amberden hoş güzel kokusu vardır. Yağı Atina balı gibi kırmızı bir yağdır. Tulumlar ve fiçiler içine doldurup Marmaris İskeleyi'nden Mısır'a, oradan Süveyş Denizi ile Hindistan'a gidip orada terbiye edilip zebat gibi burunlarına, yüzlerine ve kulaklarına sürüp cüzzam hastalığından kurtulurlar. Hekimler ondan aselbend yapıp yine Anadolu'ya gönderirler. Kısacası Hindistan'da altın ile beraber tartıp satarlar"* (Karacaoğlu, 2018) sözleri sığla yağının o dönemdeki tıbbi ve ticari önemini vurgulamaktadır.

Günümüzde yapılan çalışmalarda sığla yağının antibakteriyel (Basim ve Basim, 2013; Özcan Aykol ve Doğanay, 2022), antifungal (Lee ve ark., 2009; Onaran 2018), antiülser (Gurbuz ve ark., 2013), antioksidan (Şengün ve ark., 2023; Topal ve ark., 2008), yara iyileştirici (Altıparmak ve ark., 2019; Deniz, 2010), nematisit (Kim ve ark., 2008), antikanser (Çetinkaya ve ark., 2021), sedatif, antikonvülsan (Guo ve ark., 2011), karaciğer hasarı önleyici (Suzek ve ark., 2015) ve böbrek hasarı önleyici etkisi (Aydınöz ve Bulut, 2014b) rapor edilmiştir. Sığla yağının bitki patojeni olan 13 bakteriye karşı antibakteriyel aktivitesinin değerlendirildiği çalışmada sığla yağı *Xanthomonas axonopodis* pv. *vesicatoria*, *Pseudomonas syringae* pv. *tomato*, *Rhizobium tumefaciens*, *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*, *Pseudomonas syringae* pv. *syringae*, *Pseudomonas corrugata*, *Rhizobium vitis*, *Erwinia amylovora* ve *Xanthomonas campestris* pv. *campestris* patojenlerine karşı güçlü bir antibakteriyel aktivite göstermiştir. İlgili çalışmada sığla yağının en etkili antibakteriyel dozunun %20 konsantrasyonu olduğu bildirilmiştir (Basim ve Basim, 2013). Kırk bitki türünden elde edilen ticari eterik yağların antifungal aktivitelerinin değerlendirildiği çalışmada, Anadolu sığlasından (*Liquidambar orientalis* Mill.) elde edilen eterik yağın 28×10^{-3} mg/ml hava konsantrasyonunda fitopatojenik *Phytophthora cactorum* mantarına karşı %100 inhibisyon oranında güçlü bir

antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Lee ve ark., 2009). Aynı çalışma, sığla yağının içeriğinde bulunan sinnamil aldehit ve benzaldehit bileşiklerinin 28×10^{-3} mg/ml hava konsantrasyonunda *P. cactorum*'a karşı %100 oranında inhibitör etki gösterdiğini de rapor etmiştir. Onaran (2018), Anadolu sığla ağacından elde edilen sığla yağı ve yaprak metanol ekstraktlarının, salatalık ve elma bitkilerinde hastalık yapıcı etkisi bulunan *Fusarium oxysporum* f.sp. *cucumerinum* ve *Monilinia fructigena* mantarlarına karşı antifungal etkisini agar petri metodunu kullanarak araştırmıştır. Çalışma sonucunda ekstraktların fungal etmenlere karşı, denemede kullanılan tüm konsantrasyonlarda (5, 10 ve 20 mg/ml) doza bağlı olarak artan oranda antifungal aktivite gösterdiği ve sığla yağı ekstraktının antifungal etkisinin yaprak ekstraktından daha etkili olduğu gözlenmiştir. Diğer bir çalışmada, Anadolu sığlası eterik yağının 2 mg/ml konsantrasyonda çam ağacı nematodu *Bursaphelenchus xylophilus*'a karşı %100 nematisit aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Sığla eterik yağının ana bileşiklerinden biri olduğu tespit edilen trans-sinnamil alkolün ise 2 mg/ml konsantrasyonda nematodların %100'ünü etkili bir şekilde inhibe ettiği ve hatta 1, 0,8 ve 0,6 mg/ml konsantrasyonlarda da nematod inhibisyon oranının %100 olduğu görülmüştür (Kim ve ark., 2008). Imam ve ark. (2013) tarafından yapılan araştırmada sığla yağı, *Aedes aegypti* L. sivrisinek larvalarına karşı 100, 200, 300, 400 ve 500 ppm ($\mu\text{g/ml}$) konsantrasyonlarda doza bağlı olarak artan oranlarda öldürücü etki göstermiştir. Sığla yağının 500 ppm konsantrasyonu sivrisinek larvalarının %99'unu etkili bir şekilde inhibe etmiştir. Araştırmacılar sığla yağının sivrisinek larvisiti olarak büyük bir potansiyel taşıdığını belirtmiştir. Gurbuz ve ark. (2013) etanolle indüklenen peptik ülserli sıçanlara ağızdan verilen 150 ve 300 mg/kg dozlarındaki sığla yağının istatistiksel olarak anlamlı bir mide koruması sağlayarak anti-ülserojenik aktivite gösterdiğini rapor etmiştir. Araştırmacılar sığla yağının söz konusu anti-ülserojenik fonksiyonuna yatıştırıcı etkisi bulunan bileşenlerinin yanında antimikrobiyal potansiyeli nedeniyle herhangi bir anti-*H. pylori* aktivitesinin de eşlik etme ihtimaline dikkat çekmişlerdir. Sığla yağının nozokomiyal enfeksiyona neden olan *P. aeruginosa* ATCC 27853, *K. pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus haemolyticus* ATCC 43252, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 ve *E. faecalis* ATCC 29212 bakterileri üzerindeki antibakteriyel etkisinin agar difüzyon yöntemiyle araştırıldığı çalışmada ise sığla yağının test edilen tüm bakteri suşları üzerinde ortalama 23,2 mm çapında

inhibisyon bölgesi oluşturduğu rapor edilmiştir. Ayrıca antibakteriyel aktivite testi sonuçları *S. haemolyticus* ATCC 43252 ve *E. faecalis* ATCC 29212 suşlarının vankomisin ve penisiline dirençli olduğunu göstermiştir. Sıgla yağının bu antibiyotiğe dirençli suşlar üzerinde yüksek inhibisyon bölgesi (sırasıyla 25 mm ve 22 mm) sergilediği gözlenmiştir (Özcan Aykol ve Doğanay, 2022). Diğer bir çalışmada, iki farklı sıgla yağı örneğinin her ikisinin de *Mycobacterium tuberculosis*'in dört suşuna karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Aşkun ve ark., 2021).

Litaretürde sıgla yağının antibakteriyel aktivitesine aracılık eden etki mekanizmalarının araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Mutlu ve ark. (2024) sıgla yağının 12,5 ve 25 µg/ml konsantrasyonlarda *S. aureus* ATCC 33862 suşunun biyofilm oluşumunu inhibe ettiğini ve *S. aureus* ATCC 33862'nin önceden oluşmuş biyofilm miktarını azalttığını tespit etmiştir. Aynı konsantrasyonlarda *S. aureus*'un CFU sayımlarında da azalma gözlenmiş ve böylece sıgla yağının antibiyofilm etkisi doğrulanmıştır. Sıgla yağıyla kaplanmış ipek dikişlerin oral patojenik bakterilere karşı yapışma önleyici aktivitesinin değerlendirildiği çalışmada ise *S. aureus* ATCC 25923, *E. faecalis* ATCC 29212 ve *Streptococcus mutans* ATCC 25575 suşlarına karşı güçlü yapışma önleyici aktivite tespit edilmiştir. Anti-adezyon analizi, sıgla yağıyla kaplanmış ipek dikişlerde *S. aureus* biyofilm miktarında %20,87'lik bir azalma olduğunu göstermiştir (Kılınç ve ark., 2020). Diğer bir çalışmada kriyojel iskelesine farklı oranlarda yüklenen sıgla yağının antimikrobiyal ve anti-biyofilm özellikler açısından kriyojel ağına katkı sağlayıp sağlamadığı araştırılmıştır. Sıgla yağı yüklü kriyojellerin, antimikrobiyal aktivite açısından düz kriyojellerden daha iyi olduğu ve *P. aeruginosa* ve *S. aureus*'un biyofilm oluşumunu düz kriyojellerden daha etkili ve başarılı bir şekilde inhibe ettiği gözlenmiştir (Demir ve ark., 2022).

Sıgla ağacı yapraklarından su destilasyon yöntemiyle elde edilen ve içeriğinde terpinen-4-ol (%31,36), γ -terpinen (%9,68), β -pinen (%8,83), germakren D (%5,80), β -karyofilen (%3,86) ve α -pinen (%2,45) bileşiklerini bulundurduğu tespit edilen eterik yağ *in vitro* bir denemede, etlik piliçlerin gastrointestinal sisteminde bulunabilen *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *S. Typhimurium* CCM 5445, *E. faecalis* ATCC 29212 ve *C. jejuni* DSM 4688 bakterilerinin büyümesini 0,06-1 mg/ml konsantrasyon aralığında baskılarken, *C. perfringens* ATCC 10388'in büyümesini >5

konsantrasyonda baskılamıştır. Aynı çalışmada sığla yaprağı eterik yağının etlik piliç karmalarına 81,08 mg/kg.yem dozunda ilave edilmesi sonucunda, jejunum bağırsak mikroflorasındaki *E. coli*, *Salmonella* spp. ve *C. jejuni* popülasyon sayılarının azaldığı tespit edilmiştir (Altop, 2013). Bununla birlikte literatürde sığla yağının patojen bağırsak bakterileri üzerine etkisinin araştırıldığı, sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (Cakmak ve ark., 2023; Keyvan ve Savaş, 2021; Sağdıç ve ark., 2005). Sağdıç ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmada sığla yağı, *B. subtilis* ve *B. cereus* 'un üremesini %1 konsantrasyonda baskımlarken, *E. faecalis* ve *S. aureus*'un üremesini %10 konsantrasyonda baskılamıştır. *E. coli* ve *E. coli* O157:H7'nin üremesi ise çalışmada kullanılan konsantrasyonların (%10, %1, %0,4, %0,2 ve %0,1) hiçbirinde inhibe olmamıştır. Sığla yağının kommensal bağırsak bakterileri üzerine etkileriyle ilgili ise herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda kullanılan sığla yağının rumen mikrobiyotası ve ruminal fermentasyon parametreleri üzerine *in vitro* etkileri araştırılmış olup sığla yağının yüksek dozda (500 mg/l), yem sindirilebilirliğini olumsuz yönde etkilemeksizin metan üretimini ve asetatın propiyonata oranını azaltmasının yanında metanojen arkea ve asetat üreten bazı bakteri grupları üzerinde pozitif kontrol olarak kullanılan ve yemlik bir antibiyotik olan monensine benzer şekilde antibakteriyel etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada sığla yağı, bütirat üreten bakterilerle birlikte bütirat miktarını da arttırmıştır. Araştırmacılar, etki mekanizması monensin ile birebir örtüşmese de ruminal enerji kaybına ve küresel ısınmaya yol açtığı düşünülen metan gazı birikimini azaltan ve rumen papilla gelişiminden sorumlu bütirat üretimini arttıran sığla yağının söz konusu etkilerini yem katkı maddesi olarak kullanılabilmesi için umut vadeci olarak nitelemişlerdir (Demirtas ve ark., 2023). Sığla yağının rapor edilen antimikrobiyal özelliklerinin yanında rumen mikrobiyotası üzerindeki söz konusu modifiye edici etkilerinden yola çıkarak bu tez çalışmasında, sığla yağının bağırsak mikroflorasında yer alan bazı kommensal ve patojen bakteriler üzerine olası baskılayıcı (inhibe edici) ve uyarıcı (stimule edici) etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda, sığla yağının kommensal-faydalı bağırsak bakterilerinden *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521, *Bifidobacterium longum* ATCC 15697, *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 ve *Lactobacillus casei* ATCC

393 ile patojen-zararlı bağırsak bakterilerinden *Clostridium perfringens* ATCC 13124, *Staphylococcus aureus* ATCC 12600, *Escherichia coli* ATCC 11775 ve *Salmonella enterica* serovar Typhimurium ATCC 29630 üzerine olan etkileri ve minimal inhibitör konsantrasyonları (MİK) belirlenecektir.

2.6. Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK)

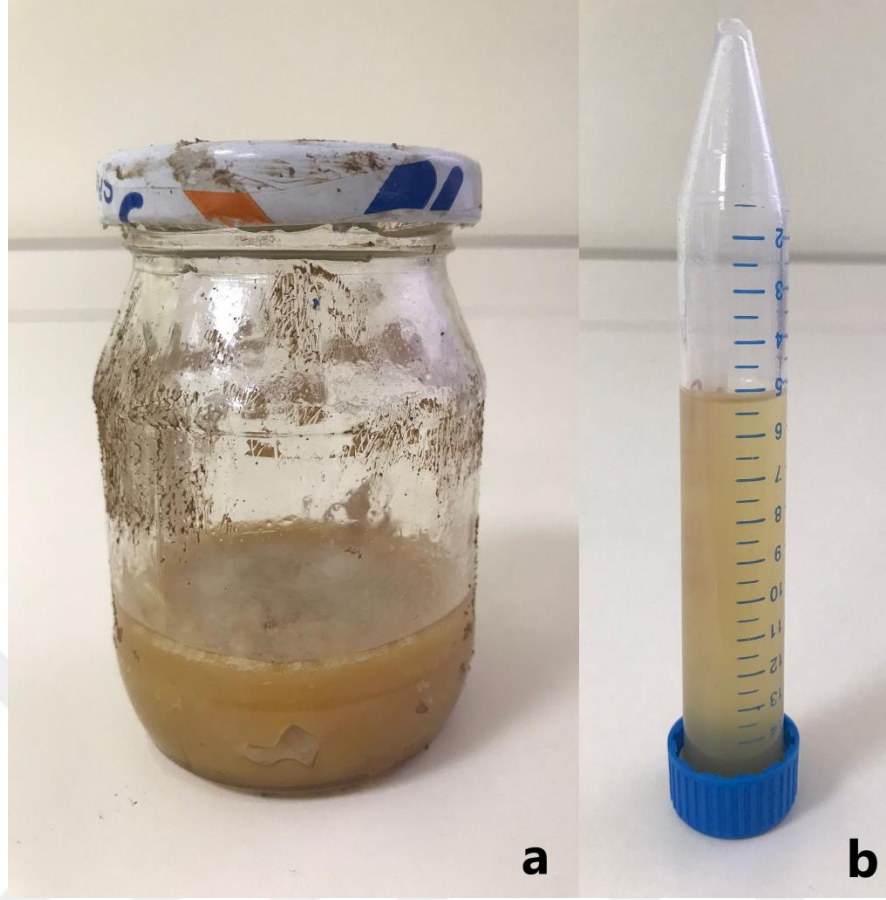
Minimal inhibitör konsantrasyon (MİK), antimikrobiyal etkili bir maddenin, 1 günlük (24 saatlik) inkübasyon süresinin sonunda, bir mikroorganizmanın gözle görülür üremesini durduran en düşük konsantrasyonudur. MİK değerleri genel olarak 2 temel yöntemle belirlenmektedir. Bunlar sıvı dilüsyon ve agar dilüsyon yöntemleridir. Sıvı dilüsyon yönteminin de makrodilüsyon (tüp) ve mikrodilüsyon olmak üzere 2 türü bulunmaktadır. Mikrodilüsyon yönteminde etken maddenin farklı konsantrasyondaki dilüsyonları, her biri en fazla 500 µl kapasiteli olan mikropilaya kuyucuklarına dağıtılmaktadır (Sümerkan ve Gökahmetoğlu, 1998). Her bir kuyucuğa eşit miktarda bakteri eklendikten sonra inkübasyona bırakılan kuyucuklardaki bakteriyel üreme optik dansite ölçen cihazlarla belirlenmektedir. Optik dansitenin 0 (Bussmann ve ark., 2010) ya da $\leq 0,1$ (Kang ve ark., 2008) olduğu kuyucuktaki etken madde konsantrasyonu MİK değeri olarak kabul edilmektedir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Kullanılan Sığla Yağı ve İçeriği

Çalışmamızda kullanılan sığla yağı (Şekil 3.1 (a)) T.C. Çevre ve Orman Bakanlığı, Muğla/Köyceğiz Orman İşletme Müdürlüğü aracılığı ve rehberliğiyle bölgede bulunan yerel işletmelerden satın alınmış ve +4°C’ de muhafaza edilmiştir.

Tez çalışmasında kullanılan sığla yağının eterik yağ kompozisyonu, toplam fenolik madde içeriği ve antioksidan kapasitesi Demirtas ve ark. (2023) tarafından analiz edilmiş ve bildirilmiştir. Sığla yağından hidrodistilasyon tekniğiyle izole edilen eterik yağın bileşenleri, gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (Gas chromatography–mass spectrometry, GC-MS) ile belirlenmiştir. Analiz sonucunda gaz kromatografisi alanının %95,9'unu temsil eden 23 bileşen tanımlanmıştır. Ana bileşenlerin *E*-sinnamil sinnamat (%38,8), 3-fenilpropanil sinnamat (%38,1), δ -kadinol (%4,9), oksijenli seskiterpen (%1,9), β -kopaen (%1,4), δ -kadinene (%1,4), *trans*-4,10-epoksi-amorfan (%1,3), α -kubeben (%1,0), α -muurolen (%1,0) ve benzil sinnamat (%1,0) olduğu tespit edilmiştir. Sığla yağının Folin-Ciocalteu reaksiyonu ile ölçülen toplam fenolik içeriği ise 79,2 mg/g kateşin veya 57,9 mg/g gallik asit eşdeğeri olarak ölçülmüştür. Sığla yağının antioksidan kapasitesi DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) radikal süpürme kapasitesi yöntemi ile araştırılmış ve 14,8 mg/g troloks veya 6,0 mg/g gallik asit eşdeğeri olarak belirlenmiştir (Demirtas ve ark., 2023).



Şekil 3.1. Tez çalışmasında kullanılan sığıla yağı (a), sığıla yağının mutlak etanol içerisinde çözündürülmesiyle 350 mg/ml konsantrasyonda hazırlanan stok solüsyonu (b)

3.2. Bakteri Suşları, Kullanılan Besiyerleri ve Kültür Koşulları

Tez çalışmasında, ATCC (American Type Culture Collection) kuruluşundan temin edilen bakteri suşlarının 2 ml'lik vida kapaklı özel steril kriyo tüplerde -80°C'de ultra derin dondurucuda muhafaza edilen %15 oranında gliserol takviyeli stok kültürleri kullanılmıştır. Kommensal-faydalı bağırsak bakterilerinden *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521, *Bifidobacterium longum* ATCC 15697, *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 ve *Lactobacillus casei* ATCC 393 kullanılmıştır. Patojen bağırsak bakterilerinden ise *Clostridium perfringens* ATCC 13124, *Staphylococcus aureus* ATCC 12600, *Escherichia coli* ATCC 11775 ve *Salmonella enterica* serovar Typhimurium ATCC 29630 kullanılmıştır.

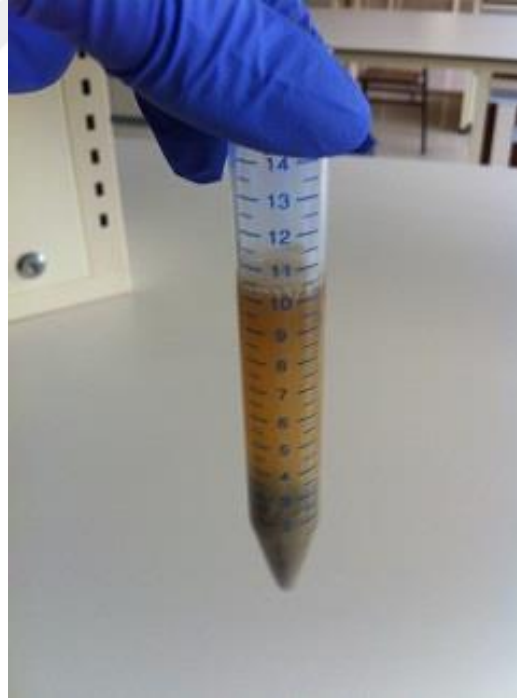
Fakültatif anaerob veya aerotolerant anaerob bakteriler olarak tanımlanan *L. acidophilus* ve *L. casei* de man, Rogosa, Sharpe (MRS, Oxoid Ltd., England) sıvı besiyerinde büyütülmüştür. Fakültatif anaeroblardan olan *E. coli* için Luria-Bertani (LB) sıvı besiyeri, *S. Typhimurium* ve *S. aureus* için ise Tryptone Soya Broth (TSB, Oxoid Ltd., England) besiyeri kullanılmıştır. Zorunlu anaerob bakterilerden *B. bifidum* %0,05 oranında sistein ilave edilmiş MRS sıvı besiyeri (MRS-C) içerisinde, *B. longum* ve *C. perfringens* ise anaerobik bir besiyeri olan ve kaziton yerine triptikaz pepton eklenerek modifiye edilen Medyum 2 (Hobson, 1969) içerisinde büyütülmüştür (Tablo 3.1). Medyum 2'nin içerisinde bir besiyeri bileşeni olarak bulunan berrak rumen sıvısını hazırlamak için mezbahaneden rumen içeriği taze olarak alınmış ve termos kaplar içerisinde laboratuvara transfer edilmiştir. Rumen içeriği laboratuvarında steril gazlı bezler ile süzme işlemine tabi tutulduktan sonra 15 ml'lik santrifüj (falcon) tüplerine alınarak 3000 rpm'de oda sıcaklığında 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj cihazı rumen içeriğini tüpün alt kısmında biriken pelet veya çökelti ve bunun üstündeki süpernatant olmak üzere iki kısma ayırmaktadır. Süpernatant, berrak rumen sıvısı olarak kullanılmak üzere -20°C'de muhafaza edilmiştir (Şekil 3.2). Hazırlanan besiyeri (pH 6,7-7,0) su banyosunda 65°C'ye kadar kademeli olarak ısıtılırken yaklaşık 45 dakika süreyle CO₂ gazı uygulanmış ve böylece içerisindeki oksijenin uzaklaşması sağlanmıştır (Şekil 3.3). Besiyeri içerisinde bulunan ve bir redoks potansiyeli indikatörü olan resazurin'in besiyerinin rengini mavimsi mor renkten donuk sarı renge dönüştürmesi ortamdaki oksijenin uzaklaştığının göstergesi olarak kabul edilmiştir (Şekil 3.3). Bu işlemden sonra ağzı sıkıca kapatılan ve otoklavlanan (121°C'de 15 dakika) besiyeri anaerobik kabine (Whitley DG250, Don Whitley, West Yorkshire, UK) (Şekil 3.5) konulmuş ve bakteri inokülasyonundan önce en az bir gece süreyle kabin içerisinde 37°C'de bekletilmiştir. Bakterilerin üretileceği ağzı kapaklı cam deney tüpleri de en az 12 saat öncesinde anaerobik kabine yerleştirilmek suretiyle içlerinde bulunan oksijenin uzaklaşması sağlanmıştır.

Tablo 3.1. Zorunlu anaerob bağırsak bakterileri için kullanılan Medyum 2'nin içeriği (100 ml)

Besiyeri bileşeni	
Tryptikaz pepton (BD 211921 Bacto™)	1,0 g
Maya özütü (Sigma Y1625)	0,25 g
Mineral solüsyon 1*	15 ml
Mineral solüsyon 2**	15 ml
Berrak rumen sıvısı	20 ml
Resazurin (Sigma R7017)	0,0001 g
Sodyum laktat (%70 w/v)	1,0 g
Glikoz	0,2 g
Maltoz	0,2 g
Sellobiyoz (PanReac AppliChem A3196)	0,2 g
Sistein HCl (Sigma C7880)	0,05 g
NaHCO ₃ (Sigma S5761)	0,4 g
Deiyonize su	100 ml'ye tamamlayacak miktarda

*Mineral solüsyon 1: 3 g/l K₂HPO₄ (Sigma P3786)

**Mineral solüsyon 2: 3 g/l KH₂PO₄ (Sigma P9791), 6 g/l (NH₄)₂SO₄ (Sigma A4915), 6 g/l NaCl (Sigma S7653), 0,6 g/l MgSO₄•7H₂O (Sigma 230391) ve 0,6 g/l CaCl₂ (Sigma C1016)



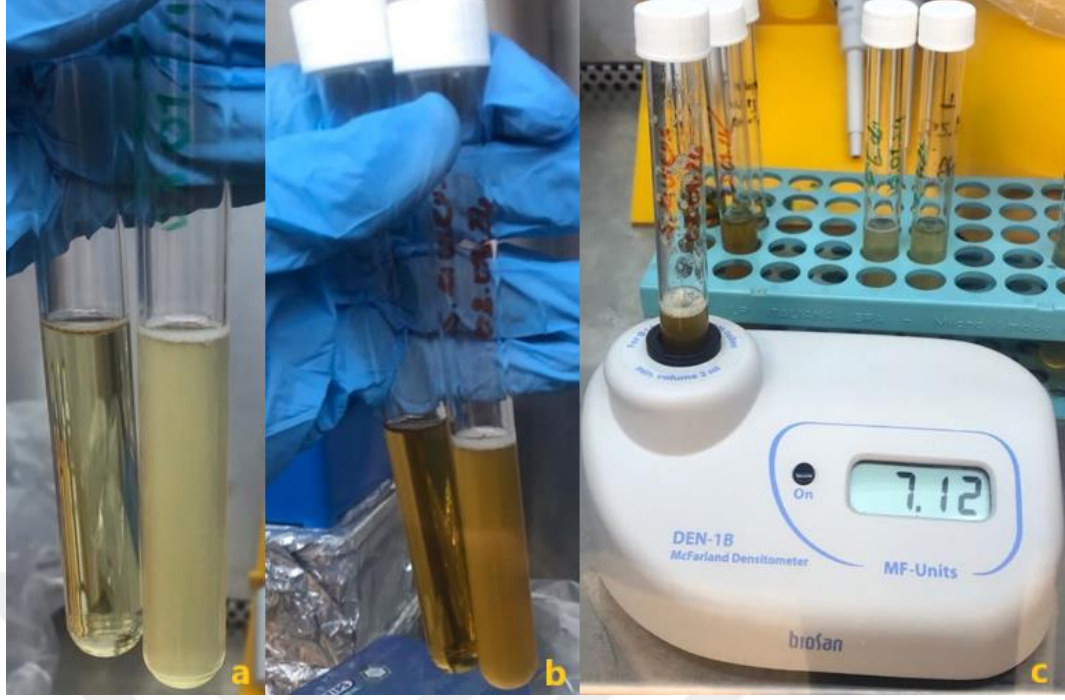
Şekil 3.2. Besiyeri bileşeni olarak kullanılan rumen sıvısı (süpernatant)

Kullanılan bakterilerden fakültatif anaerob olan *E. coli*, *S. Typhimurium* ve *S. aureus* biyogüvenlik kabini ClassII A2 (Bilser BLF 2000) içerisinde kapaklı cam

deney tüplerindeki 10 ml'lik besiyerlerine inoküle edilmiş ve inkübatör içerisinde (Memmert IN160) 37°C'de 24 saat süreyle üretilmiştir. Zorunlu anaerob olan diğer bağırsak bakterileri ise anaerobik kabin (Whitley DG250) içerisinde, %80 N₂, %10 CO₂ ve %10 H₂ gazları tarafından oluşturulan anaerobik bir atmosfer altında kapaklı cam deney tüplerindeki 10 ml'lik besiyerlerine inoküle edilmiş ve 37°C'de 24-48 saat süreyle büyütülmüşlerdir. Gözle ayırt edilen bulanıklık dışında densitometrede (Den-1B, Biosan) McFarland yoğunluk değerinin başlangıçtaki değere göre (en az yaklaşık McFarland 4,5-5) artışı (McFarland 7-12) üreme göstergesi olarak kabul edilmiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.3. Besiyerinin karbondioksitle doyurulma işleminin başlangıcındaki (a) ve işlem tamamlandıktan sonraki (b) görünümü



Şekil 3.4. Üremiş bakteri süspansiyonlarında gözle ayırt edilen bulanıklık (a, b) ve densitometre cihazı ile McFarland optik yoğunluk değeri ölçümü (c)

3.3. Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) Tayini

Sığıla yağının zorunlu anaerob bağırsak bakterileri üzerine MİK değerleri, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan anaerobik kabin (Whitley DG250) (Şekil 3.5) içerisinde, Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical Laboratory Standards Institute, CLSI) (CLSI, 2016) kriterleri temel alınarak sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Fakültatif anaerob olan *E. coli*, *S. Typhimurium* ve *S. aureus* için ise Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde bulunan biyogüvenlik kabini ClassII A2 (Bilser BLF 2000) (Şekil 3.6) ve inkübatör (Memmert IN160) kullanılmıştır. Sığıla yağı mutlak etanol ($\geq 99,8$ -Sigma 32221) içerisinde çözdürülerek 350 mg/ml konsantrasyonda stok solüsyon hazırlanmıştır (Şekil 3.1 (b)). Kabin içerisinde, hazırlanan stok solüsyondan ilgili bakteri için kullanılan besiyeri içerisinde 10 farklı konsantrasyon ya da doz oluşturacak şekilde seri dilüsyonlar (64, 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5; 0,25; 0,125 mg/ml) elde edilmiştir. Farklı konsantrasyonlarda sığıla yağı içeren besiyerleri (dilüsyonlar) 96-kuyucuklu steril ve kapaklı mikropalakaların (Corning 3599, Flat Bottom) her kuyucuğuna 200 µl

miktarında dağıtılmıştır (Tablo 3.2). Üzerine bir gece önce büyütülen 4×10^{10} hücre/ml yoğunluktaki (Göker, 2019) bakteri süspansiyonundan 20 µl inokule edilmiştir (Tablo 3.2). Her bir örnek konsantrasyonu için üç kuyucuk kullanılmış ve her bir test örneği için besiyeri kontaminasyon kontrolü ve üreme kontrolü (0 konsantrasyon) kuyucukları bulundurulmuştur (Tablo 3.2). Mikroplakalar anaerobik kabin içerisinde (*E. coli*, *S. Typhimurium* ve *S. aureus* ise inkübatör içerisinde) 37°C’de 24 saat süreyle inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda mikrobiyal gelişme, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi’nde bulunan mikrolaka okuyucu (Epoch, BioTek) kullanılarak 600 nm dalga boyunda belirlenmiştir.

Mikrolaka okuyucu cihazında bir ışık kaynağı, numuneyi 600 nm dalga boyu kullanarak aydınlatmakta ve kuyucuğun diğer tarafında bulunan bir ışık detektörü, numunenin ışığı ne kadar absorbe ettiğini ölçmektedir ve ölçülen bu değere optik dansite denilmektedir (OD_{600}) (Anonim, 2024). Bakteri inkübasyon mikrolakası kuyucuklarına 200 µl miktarında konulan farklı konsantrasyonlardaki seri dilüsyonlar da belirli bir miktar ışığı absorbe etmektedir. Bu nedenle bakteri üremesinden kaynaklanan net optik dansitenin belirlenmesi için her bir dilüsyondan üç kuyucuğun doldurulduğu bakterisiz ‘blank’ mikrolakaları oluşturulmuştur (Tablo 3.3). Net optik dansite değeri bakteri inkübasyon kuyucuklarının optik dansitesinden, blank kuyucuklarının optik dansitesinin çıkarılması sonucunda elde edilmiştir. OD_{600} değerinin $<0,1$ olarak bulunduğu en düşük madde konsantrasyonu MİK değeri olarak kabul edilmiştir (Cheow ve ark., 2010). Bununla birlikte optik dansitenin kontrol dozuna göre (0 mg/ml) istatistiksel olarak düşük olduğu konsantrasyonlardaki etki potansiyel antibakteriyal aktivite (Ko ve ark., 2018), yüksek olduğu konsantrasyonlardaki etki ise stimulator (uyarıcı) etki (Das ve ark., 2015) olarak kabul edilmiştir.



Şekil 3.5. Çalışmada kullanılan anaerobik kabin (Whitley DG250, Don Whitley, West Yorkshire, UK)



Şekil 3.6. Çalışmada kullanılan biyogüvenlik kabini ClassII A2 (Bilser BLF 2000)

Tablo 3.2. Sıvı mikrodilüsyon yönteminde kullanılan 96-kuyucuklu inkübasyon mikroplakalarının çalışmadaki düzeni

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	B	B+Bak (0)	SD+Bak (0,125)	SD+Bak (0,25)	SD+Bak (0,5)	SD+Bak (1)	SD+Bak (2)	SD+Bak (4)	SD+Bak (8)	SD+Bak (16)	SD+Bak (32)	SD+Bak (64)
B	B	B+Bak (0)	SD+Bak (0,125)	SD+Bak (0,25)	SD+Bak (0,5)	SD+Bak (1)	SD+Bak (2)	SD+Bak (4)	SD+Bak (8)	SD+Bak (16)	SD+Bak (32)	SD+Bak (64)
C	B	B+Bak (0)	SD+Bak (0,125)	SD+Bak (0,25)	SD+Bak (0,5)	SD+Bak (1)	SD+Bak (2)	SD+Bak (4)	SD+Bak (8)	SD+Bak (16)	SD+Bak (32)	SD+Bak (64)
D	B	B+Bak (0)	SD+Bak (0,125)	SD+Bak (0,25)	SD+Bak (0,5)	SD+Bak (1)	SD+Bak (2)	SD+Bak (4)	SD+Bak (8)	SD+Bak (16)	SD+Bak (32)	SD+Bak (64)
E	B	B+Bak (0)	SD+Bak (0,125)	SD+Bak (0,25)	SD+Bak (0,5)	SD+Bak (1)	SD+Bak (2)	SD+Bak (4)	SD+Bak (8)	SD+Bak (16)	SD+Bak (32)	SD+Bak (64)
F	B	B+Bak (0)	SD+Bak (0,125)	SD+Bak (0,25)	SD+Bak (0,5)	SD+Bak (1)	SD+Bak (2)	SD+Bak (4)	SD+Bak (8)	SD+Bak (16)	SD+Bak (32)	SD+Bak (64)
G												
H												

B: Besiyeri, Bak: Bakteri, SD: Seri dilüsyon-Konsantrasyonlar (dozlar, mg/ml) parantez içinde belirtilmiştir. 1 numaralı sütun: Besiyeri kontaminasyon kontrol, 2 numaralı sütun: Üreme kontrol (0 mg/ml konsantrasyon), 3-12 numaralı sütunlar: Etkin maddenin seri dilüsyonlarının eklendiği kuyucuklar. Tablodaki farklı renkler farklı bakterileri temsil etmektedir.

Tablo 3.3. Sıvı mikrodilüsyon yönteminde kullanılan 96-kuyucuklu blank mikroplakalarının çalışmadaki düzeni

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		B	SD (0,125)	SD (0,25)	SD (0,5)	SD (1)	SD (2)	SD (4)	SD (8)	SD (16)	SD (32)	SD (64)
B		B	SD (0,125)	SD (0,25)	SD (0,5)	SD (1)	SD (2)	SD (4)	SD (8)	SD (16)	SD (32)	SD (64)
C		B	SD (0,125)	SD (0,25)	SD (0,5)	SD (1)	SD (2)	SD (4)	SD (8)	SD (16)	SD (32)	SD (64)
D												
E												
F												
G												
H												

B: Besiyeri, SD: Seri dilüsyon-Konsantrasyonlar (dozlar, mg/ml) parantez içinde belirtilmiştir. 2 numaralı sütun: Etken madde eklenmeyen (0 mg/ml konsantrasyon) kuyucuklar, 3-12 numaralı sütunlar: Etken maddenin seri dilüsyonlarının eklendiği kuyucuklar

3.4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler Minitab 18 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmaya ait veriler varyans analizi ile (one-way ANOVA) değerlendirilmiştir. Bunun ardından etken madde içermeyen kontrol grubu (0 mg/ml) ile farklı konsantrasyonlarda etken madde içeren deneme grupları arasındaki farklılıkların önem derecesi Dunnett testi ile belirlenmiştir. Önemlilik derecesi olarak $P<0,05$ düzeyi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Sığla yağının faydalı-kommensal ve patojen bağırsak bakterileri üzerine uyarıcı (stimulator) ve baskılayıcı (inhibitor) etkileri Şekil 4.1-4.8’de ve Tablo 4.1’de verilmiştir. Sığla yağının kommensal (faydalı) ve patojen bağırsak bakterileri üzerine minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri Tablo 4.2’de, etki yüzdeleri ise Tablo 4.3’de yer almaktadır. Sığla yağı patojen bağırsak bakterilerinden *S. Typhimurium*’un büyümesini 16 mg/ml, *S. aureus* ve *C. perfringens*’in büyümesini ise 32 mg/ml konsantrasyonda tamamen inhibe etmiştir (MİK). Patojen bağırsak bakterilerinden *E. coli*’yi tamamen inhibe etmemiş olmakla birlikte 4-64 mg/ml doz aralığında potansiyel antibakteriyel aktivite göstermiştir. Sığla yağı, kommensal bağırsak bakterilerinin büyümesi üzerine, uygulanan deneme dozlarında tamamen inhibe edici etki oluşturmamıştır. Aynı zamanda faydalı bağırsak bakterilerinden *B. longum* ve *L. acidophilus*’un üremesini sırasıyla 1-2 mg/ml ve 0,125-64 mg/ml doz aralıklarında stimule etmiştir.

Tablo 4.1. Sığıla yağının kommensal (faydalı) ve patojen bağırsak bakterileri üzerine etkileri

Doz (mg/ml)	Optik dansite (OD _{600 nm})							
	Kommensal bakteriler				Patojen bakteriler			
	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella Typhimurium</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
0	1,173±0,008	0,367±0,022	0,282±0,021	1,447±0,017	0,892±0,011	0,752±0,026	0,356±0,008	0,492±0,006
0,125	1,147±0,021	0,379±0,010	0,469±0,029*	1,436±0,007	0,857±0,040	0,756±0,009	0,367±0,012	0,456±0,022
0,25	1,147±0,019	0,388±0,012	0,660±0,002*	1,441±0,018	0,751±0,013*	0,764±0,016	0,366±0,013	0,400±0,012*
0,5	1,128±0,015	0,412±0,005	0,764±0,029*	1,418±0,018	0,705±0,035*	0,748±0,010	0,380±0,015	0,327±0,016*
1	1,125±0,021	0,439±0,025*	0,831±0,027*	1,415±0,032	0,665±0,040*	0,774±0,021	0,374±0,008	0,279±0,012*
2	1,114±0,016	0,448±0,020*	0,931±0,020*	1,413±0,020	0,559±0,029*	0,775±0,023	0,391±0,016	0,238±0,015*
4	1,123±0,023	0,432±0,014	0,993±0,013*	1,357±0,029*	0,427±0,000*	0,659±0,028*	0,356±0,011	0,183±0,016*
8	1,131±0,016	0,378±0,022	1,029±0,000*	1,306±0,029*	0,289±0,016*	0,463±0,014*	0,258±0,002*	0,119±0,007*
16	1,157±0,003	0,197±0,008*	1,096±0,003*	1,163±0,012*	0,172±0,027*	0,140±0,022*	0,007±0,012*#	0,081±0,003*
32	1,017±0,017*	0,128±0,020*	1,266±0,018*	0,888±0,005*	0,011±0,020*#	0,138±0,020*	0,000±0,021*	0,015±0,010*#
64	0,637±0,013*	0,097±0,016*	0,793±0,002*	0,550±0,010*	0,000±0,014*	0,127±0,018*	0,000±0,027*	0,000±0,013*

Sonuçlar ortalama ± standart hata olarak ifade edilmiştir. Optik dansitenin istatistiksel olarak ($P<0,05$) kontrol grubundan (0 mg/ml) farklı olduğu aynı sütundaki dozlar (konsantrasyonlar) * ile işaretlenmiştir. Minimal inhibitör konsantrasyona (MİK) ait optik dansite değerleri # ile işaretlenmiştir.

Tablo 4.2. Sığıla yağının kommensal (faydalı) ve patojen bağırsak bakterileri üzerine minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri

Bağırsak Bakterileri	MİK Değerleri (mg/ml)
Kommensaller (Faydalılar)	
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	—
<i>Bifidobacterium longum</i>	—
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	—
<i>Lactobacillus casei</i>	—
Patojenler	
<i>Salmonella Typhimurium</i>	16
<i>Staphylococcus aureus</i>	32
<i>Escherichia coli</i>	—
<i>Clostridium perfringens</i>	32

“—”: Tamamen inhibe edici etki görülmemiştir.

Tablo 4.3. Sığla yağının kommensal (faydalı) ve patojen bağırsak bakterileri üzerine etki yüzdeleri (%)

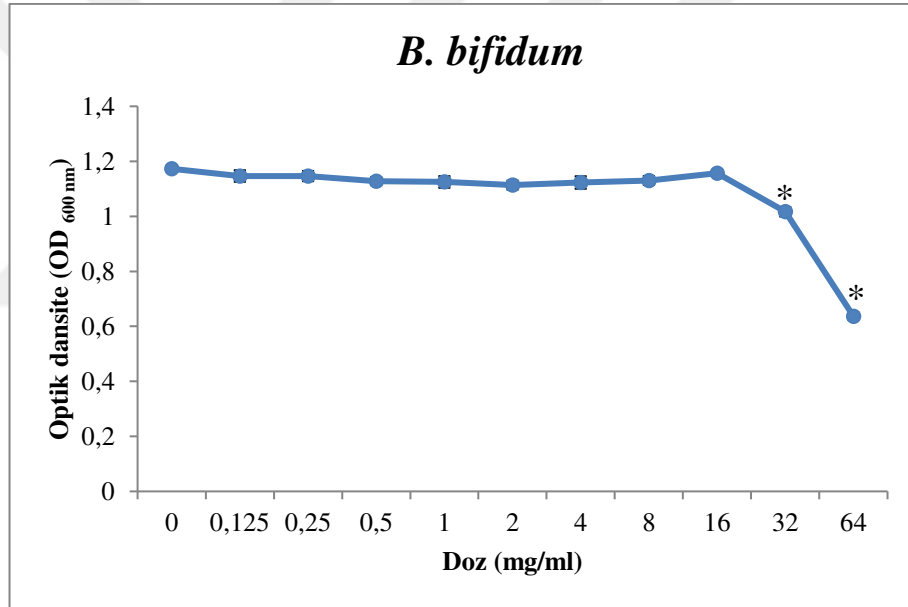
Doz (mg/ml)	Etki yüzdeleri (%)							
	Kommensal bakteriler				Patojen bakteriler			
	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Salmonella Typhimurium</i>	<i>Clostridium perfringens</i>
0,125	–	–	+66,31	–	–	–	–	–
0,25	–	–	+134,04	–	-15,80	–	–	-18,69
0,5	–	–	+170,92	–	-20,96	–	–	-33,53
1	–	+19,61	+194,68	–	-25,44	–	–	-43,29
2	–	+22,07	+230,14	–	-37,33	–	–	-51,62
4	–	–	+252,12	-6,21	-52,13	-12,36	–	-62,80
8	–	–	+264,89	-9,74	-67,60	-38,43	-27,52	-75,81
16	–	-46,32	+288,65	-19,62	-80,71	-81,38	-100	-83,53
32	-13,29	-65,12	+348,93	-38,63	-100	-81,64	-100	-100
64	-45,69	-73,56	+181,20	-61,99	-100	-83,11	-100	-100

İstatistiksel olarak önemli olmayan etkiler için “–” işareti kullanılmıştır. Potansiyel antibakteriyel etki “-” simgesi ile, uyarıcı (stimulatör) etki “+” simgesi ile gösterilmiştir. Etki yüzdesinin -100 olması büyümenin tamamen inhibe edildiğini göstermektedir (Minimal inhibitör konsantrasyon, MİK).

4.1. Sığla Yağının Kommensal (Faydalı) Bağırsak Bakterileri Üzerine Etkileri

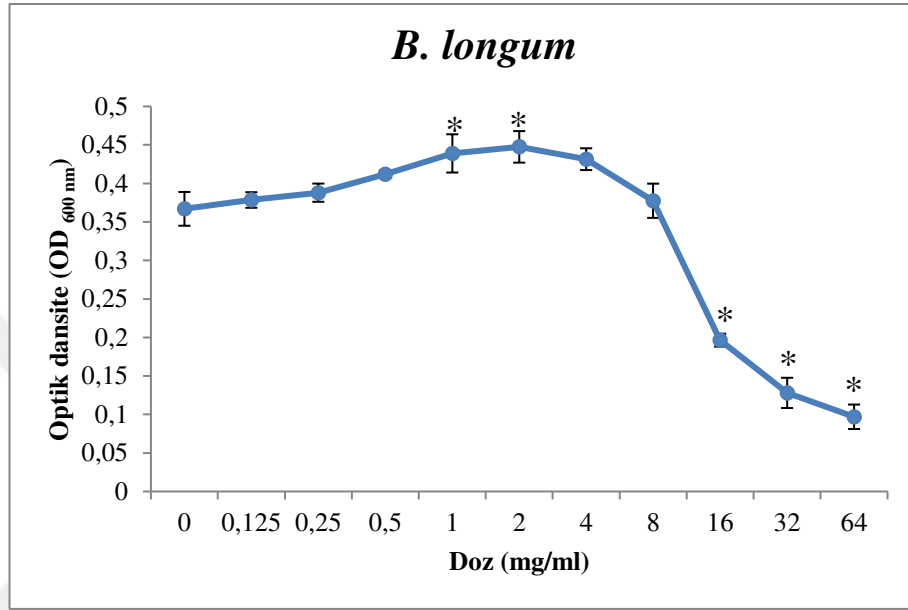
Araştırmamızda kommensal bağırsak bakterilerinin sığla yağına karşı, patojen bakterilere göre daha dirençli olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.1-4.3). Sığla yağı kullanılan faydalı bakteri suşları üzerine, uygulanan deneme dozlarında tamamen inhibe edici etki oluşturmamıştır (Tablo 4.1 ve Tablo 4.3).

Sığla yağı, kommensal bakterilerden *B. bifidum* üzerine 0,125-16 mg/ml doz aralığında herhangi bir etki oluşturmamıştır. Sığla yağı 32 ve 64 mg/ml konsantrasyonlarda ise potansiyel antibakteriyel aktivite göstermekle birlikte tam inhibisyon oluşturmamıştır (Şekil 4.1).



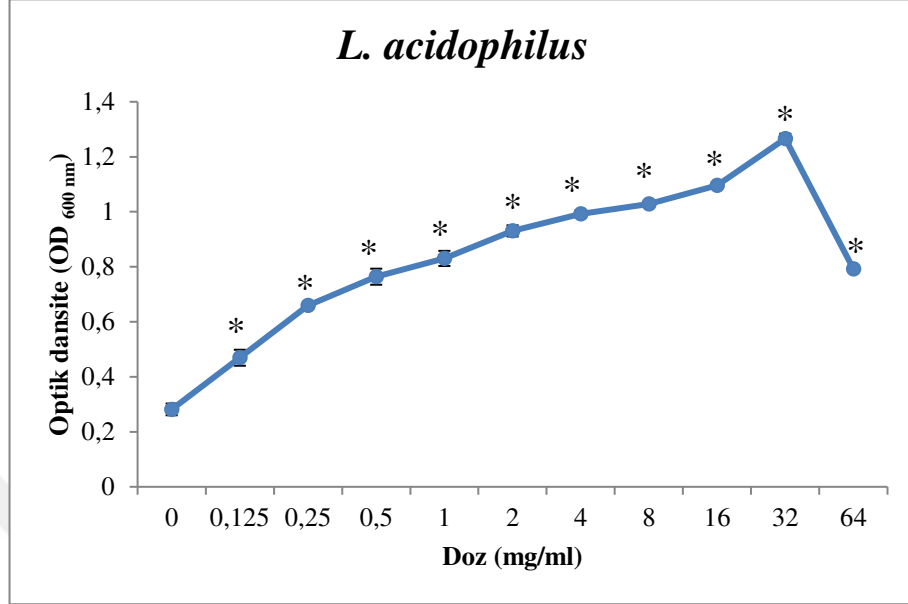
Şekil 4.1. Sığla yağının *Bifidobacterium bifidum* üzerine etkileri. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. Optik dansitenin, istatistiksel olarak ($P < 0,05$) kontrol grubundan (0 mg/ml) farklı olduğu dozlar (konsantrasyonlar) * ile işaretlenmiştir.

Sığla yağı, 0,125-0,5 mg/ml doz aralığında *B. longum* üremesini etkilememiş, 1 ve 2 mg/ml dozlarda ise ılımlı bir stimulan etki gözlenmiştir. Söz konusu etki 4 mg/ml dozdan itibaren kaybolmuş ve 16 mg/ml'den başlayarak potansiyel antibakteriyel etkiye dönüşmüştür. Bununla birlikte sığla yağı, uygulanan dozlarda *B. longum* üzerine tamamen inhibe edici etki oluşturmamıştır (Şekil 4.2).



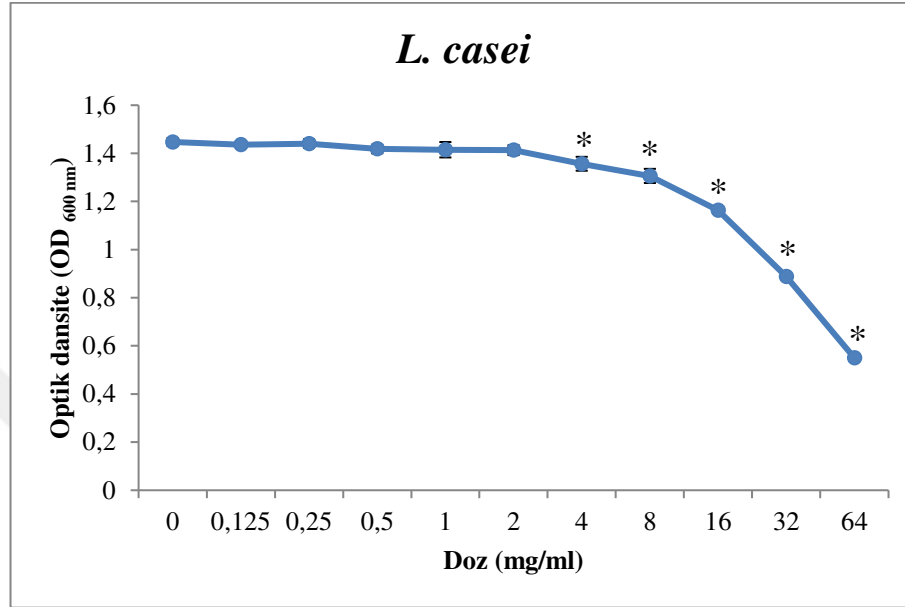
Şekil 4.2. Sığla yağının *Bifidobacterium longum* üzerine etkileri. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. Optik dansitenin, istatistiksel olarak ($P < 0,05$) kontrol grubundan (0 mg/ml) farklı olduğu dozlar (konsantrasyonlar) * ile işaretlenmiştir.

Sığıla yağı, *L. acidophilus*'un büyümesini ve çoğalmasını kullarılan tüm konsantrasyonlarda (0,125-64 mg/ml) stimule etmiştir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Sığıla yağının *Lactobacillus acidophilus* üzerine etkileri. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. Optik dansitenin, istatistiksel olarak ($P<0,05$) kontrol grubundan (0 mg/ml) farklı olduğu dozlar (konsantrasyonlar) * ile işaretlenmiştir.

Sığla yağı, *L. casei* 'nin üremesi üzerine 0,125-2 mg/ml doz aralığında herhangi bir etki göstermemiştir. Sığla yağı *L. casei* üzerine 4-64 mg/ml doz aralığında potansiyel antibakteriyel etki göstermekle birlikte tam inhibisyon oluşturmamıştır (Şekil 4.4).

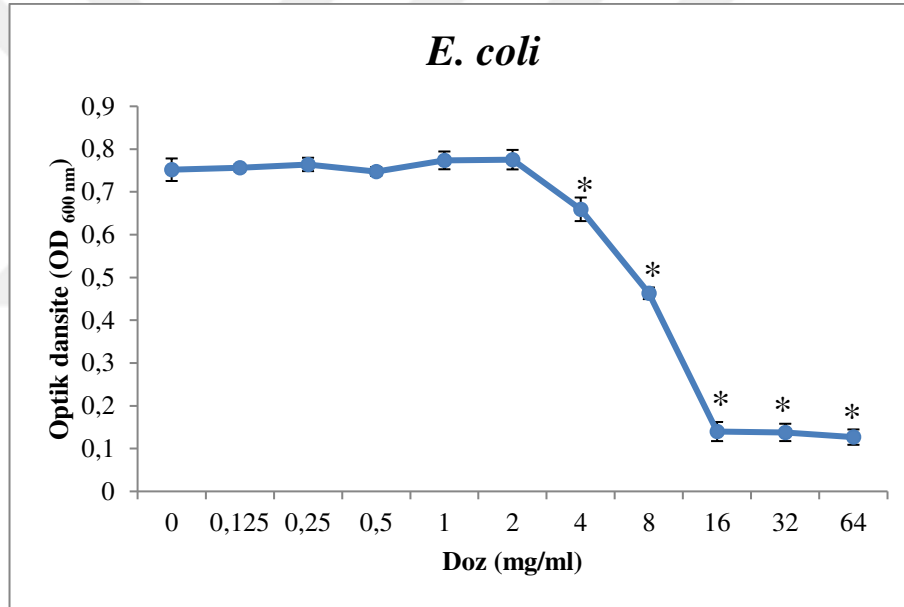


Şekil 4.4. Sığla yağının *Lactobacillus casei* üzerine etkileri. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. Optik dansitenin, istatistiksel olarak ($P < 0,05$) kontrol grubundan (0 mg/ml) farklı olduğu dozlar (konsantrasyonlar) * ile işaretlenmiştir.

4.2. Sığla Yağının Patojen Bağırsak Bakterileri Üzerine Etkileri

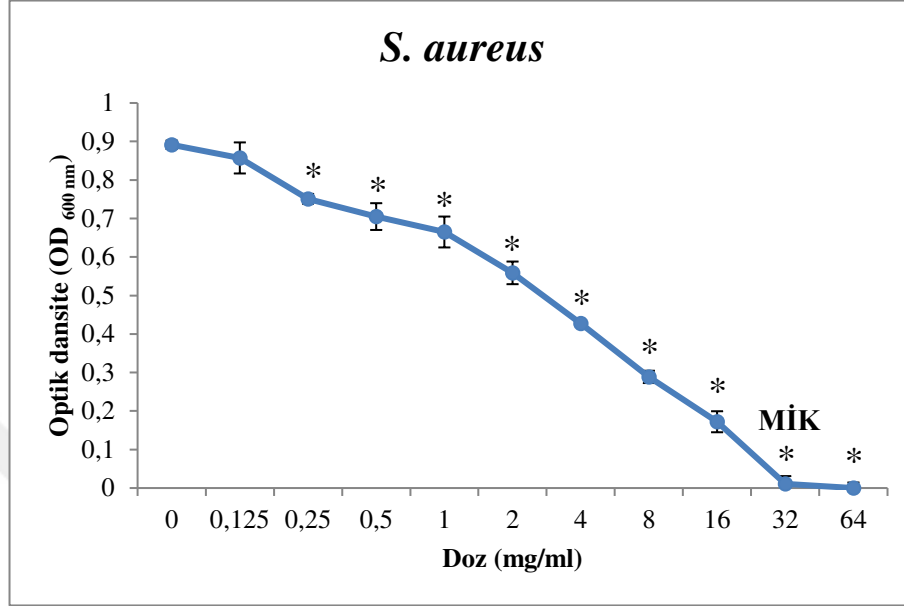
Sığla yağı patojen bağırsak bakterilerinin üremesi üzerinde uyarıcı etki oluşturmamıştır. Bununla birlikte sığla yağının çeşitli dozlarında potansiyel antibakteriyel ve/veya inhibitör etkiler gözlenmiştir. Sığla yağına karşı en duyarlı patojen bakterinin *S. Typhimurium*, en dirençli patojen bakterinin ise *E. coli* olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.1).

Sığla yağı, *E. coli* üzerine 4-64 mg/ml doz aralığında potansiyel antibakteriyel etki göstermiş olmakla birlikte kullanılan dozlarda bu bakterinin büyümesi tam olarak inhibe etmemiştir (Şekil 4.5).



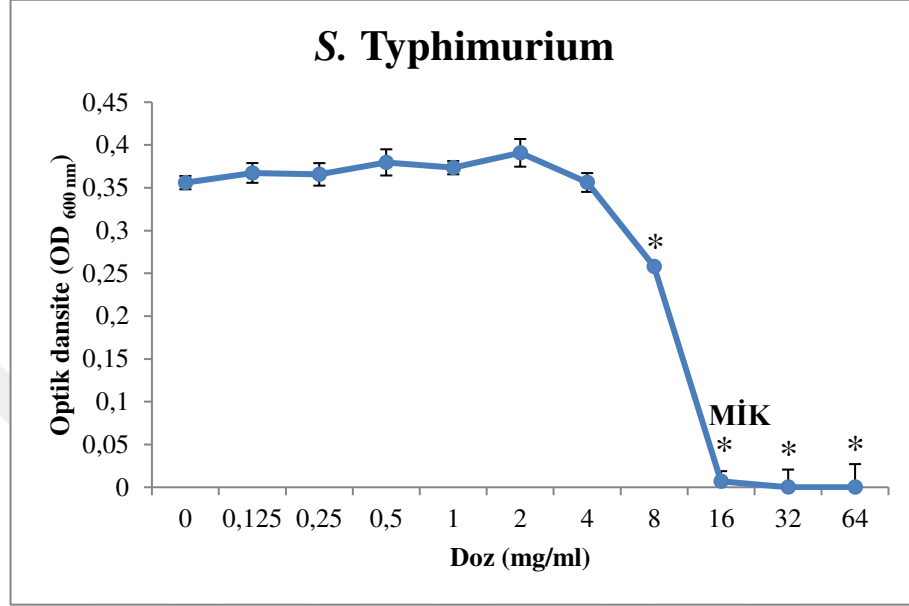
Şekil 4.5. Sığla yağının *Escherichia coli* üzerine etkileri. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. Optik dansitenin, istatistiksel olarak ($P < 0,05$) kontrol grubundan (0 mg/ml) farklı olduğu dozlar (konsantrasyonlar) * ile işaretlenmiştir.

Sığla yağı *S. aureus*'un büyümesi üzerine 0,25-16 mg/ml doz aralığında potansiyel antibakteriyel aktivite göstermiş ve 32 mg/ml konsantrasyonda ise *S. aureus*'un üremesini tamamen inhibe etmiştir (Şekil 4.6).



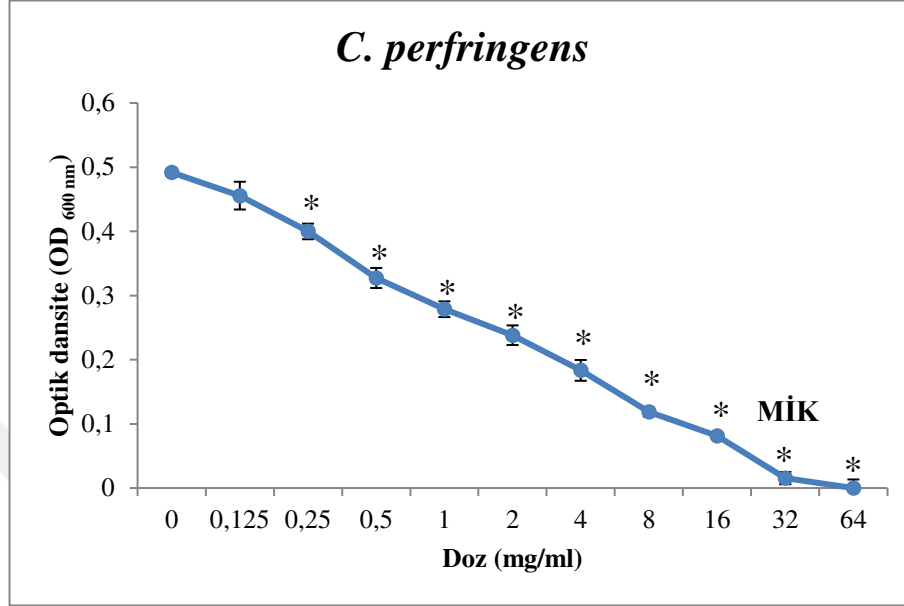
Şekil 4.6. Sığla yağının *Staphylococcus aureus* üzerine etkileri. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. Optik dansitenin, istatistiksel olarak ($P < 0,05$) kontrol grubundan (0 mg/ml) farklı olduğu konsantrasyonlar * ile işaretlenmiştir. MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon

Sığla yağı *S. Typhimurium* üzerine 0,125-4 mg/ml doz aralığında herhangi bir etki göstermemiştir. Sığla yağı, 8 mg/ml konsantrasyonda *S. Typhimurium*'a karşı potansiyel antibakteriyel aktivite göstermiş, 16 mg/ml konsantrasyonda ise *S. Typhimurium*'un büyümesini tamamen baskılamıştır (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Sığla yağının *Salmonella Typhimurium* üzerine etkileri. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. Optik dansitenin, istatistiksel olarak ($P<0,05$) kontrol grubundan (0 mg/ml) farklı olduğu (dozlar) konsantrasyonlar * ile işaretlenmiştir. MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon

Sığla yağı *C. perfringens* üzerine 0,25 mg/ml dozdan başlayarak potansiyel antibakteriyel etki göstermiş, 32 mg/ml konsantrasyonunda ise *C. perfringens*'in büyümesini tamamen inhibe etmiştir (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Sığla yağının *Clostridium perfringens* üzerine etkileri. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart hata olarak ifade edilmiştir. Optik dansitenin, istatistiksel olarak ($P < 0,05$) kontrol grubundan (0 mg/ml) farklı olduğu dozlar (konsantrasyonlar) * ile işaretlenmiştir. MİK: Minimal inhibitör konsantrasyon

5. TARTIŞMA

Kommensal bağırsak mikroflorasının insan sağlığı ve hastalıkları üzerinde önemli etkileri vardır. En açık rollerinden biri enterik bakteriyel patojenlere karşı koruma sağlamaktır (Kim ve ark., 2017). Nitekim sağlıklı bir kommensal bağırsak mikrobiyotası, patojenlerin gastrointestinal sistemi istila etmesini etkili bir şekilde engellemektedir. Fitokimyasallar hem patojen bakteriler üzerinde antibakteriyel etki göstererek hem de bağırsak dokusunu patojen istilasından korumakta çok önemli görevler üstlenen kommensal-faydalı bakterilerin üremelerini uyararak patojenlerin bağırsaklarda kolonize olmalarını ve çoğalmalarını engelleyebilmektedir. Bu durum fitokimyasalların patojen mikroorganizma kaynaklı enfeksiyonları ve hastalıkları önleme ve tedavi etme konusunda oldukça önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Öte yandan bakteriyel enfeksiyonların ve hastalıkların tedavisinde çoğunlukla tek seçenek olan antibiyotik kullanımının tedaviyi kısıtlayan ve insan sağlığını tehdit eden etkileri dikkate alındığında antibiyotiklere alternatif yeni stratejilerin keşfedilmesi ve geliştirilmesi küresel insan sağlığı açısından büyük bir önem taşımaktadır. Antibakteriyel etki açısından sadece patojen bakterileri hedef alan, kommensal-faydalı bakterilerin üremesi üzerinde etkisiz olan veya uyarıcı etki gösteren ve bakterilerde direnç gelişimine neden olmayan fitokimyasallar, antibiyotiklere alternatif yeni stratejiler olarak kullanılma potansiyeline sahiptir. Kommensal-faydalı bakteriler konakçıya metabolik, trofik, koruyucu ve nörolojik görevler başlıkları altında incelediğimiz sayısız fayda sağlamaktadır. Fitokimyasallar kommensal bakterilerin üremesi üzerine uyarıcı etkiler göstererek dolaylı yoldan konakçı üzerindeki faydalı görevlerinin gerçekleşmesine olanak tanımaktadır. Tez çalışmasında bu bakış açısıyla içeriğinde birçok fitokimyasalı barındıran sıgla yağının dört farklı patojen bağırsak bakterisi ve dört farklı kommensal-faydalı bağırsak bakterisi üzerindeki olası uyarıcı ve baskılayıcı etkileri araştırılmıştır.

Patojen Gram pozitif bakterilerden *C. perfringens* toprak, gıdalar ve kanalizasyon gibi çeşitli ortamlarda bulunabilmektedir. Aynı zamanda hasta ve sağlıklı insan ve hayvanların bağırsak mikrobiyotasının da bir bileşenidir. *C. perfringens*, insanlarda ve hayvanlarda gazlı kangren ve gıda zehirlenmesi gibi önemli sistemik hastalıklara ve gıdayla ilgisi olmayan ishal, enterit ve enterokolit gibi ciddi

bağırsak hastalıklarına neden olabilmektedir. *C. perfringens* suşlarının, hastalık seyrinin ana virülans faktörleri olarak kabul edilen 20'den fazla toksin salgıladığı bilinmektedir. *C. perfringens* türleri anaerobik bakteri topluluğuna aittir. Ancak oksijen varlığında ve düşük süperoksit konsantrasyonlarında hayatta kalabilmektedir. *C. perfringens*'in nesilleri arasındaki sürenin kısa olması, toksinlerini ve ısıya dayanıklı sporlarını çoklu üretim kabiliyetine sahip olması, birçok virülans geninin mobil genetik elementler üzerindeki konumu ve farklı ekolojik nişlerde yaşayabilmesi, bu patojeni halk sağlığının korunması için çok önemli bir hedef haline getirmektedir. Ayrıca *C. perfringens* suşlarının artan antibiyotik direnci de bu patojenle ve neden olduğu hastalıklarla ilgili endişeleri arttırmaktadır (Grenda ve ark., 2023). Diğer bir Gram pozitif bağırsak patojeni olan *S. aureus* ise bağışıklık sistemi baskılanmış veya gastrektomi gibi predispozan koşulları olan kişilerde, antibiyotik kullanımı olsun veya olmasın antibiyotikle ilişkili ishal ve enterokolit gelişimine neden olabilmektedir (Lin ve ark., 2010). *S. aureus* genellikle kommensal mikrobiyotanın bir parçası olarak görev yapsa da, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) gibi antibiyotiğe dirençli suşların ortaya çıkışı klinik tıpta küresel bir sorun haline gelmiştir (Liu ve ark., 2024). MRSA, nozokomiyal ve postoperatif enfeksiyonların yaygın nedenlerinden biridir. Postoperatif hastalarda gelişen MRSA enteriti, özellikle gastrointestinal cerrahiye takiben genellikle şiddetlidir ve bazen ölümcül olabilmektedir (Okii ve ark., 2006). Bu çalışmada sığla yağı her iki patojen üzerine de 0,25-16 mg/ml konsantrasyon aralığında potansiyel antibakteriyel etki göstermiş ve 32 mg/ml dozda ise büyümeyi tamamen inhibe etmiştir. Sığla yağının *C. perfringens* üzerine etkileri ile ilgili herhangi bir literatüre rastlanmamıştır. Bununla birlikte *L. orientalis* Mill. yapraklarından elde edilen eterik yağın *C. perfringens* ATCC 10388 suşunu >5 mg/ml konsantrasyonda inhibe ettiği bildirilmiştir. Ayrıca klortetrasiklin antibiyotiğinin aynı suş üzerine MİK değerinin de >5 mg/ml olduğu gözlenmiştir (Altop, 2013). Sığla yağının bağırsak kökenli *S. aureus* suşları üzerine etkileriyle ilgili de çalışmaya rastlanmamış olmakla birlikte süt toplama tanklarının paslanmaz çelik yüzeyine uygulanan *S. aureus* ATCC 25923 suşunun üremesinin, %5, %10, %15 ve %20 dozlarda tatbik edilen sığla yağının %5 konsantrasyonundan itibaren baskılandığı bildirilmiştir (Keyvan ve Savaş, 2021). Bu tez çalışmasında *S. aureus* için gözlenen MİK değeri (32 mg/ml) %3,2'lik bir konsantrasyona karşılık gelmektedir ve bu doz

ilgili çalışmada araştırılmadığından MİK değerleriyle ilgili bir kıyaslama yapılamamaktadır. Bununla birlikte tez çalışmamızda 64 mg/ml (%6,4) konsantrasyonda da *S. aureus* üremesinin inhibe edildiği göz önünde bulundurulduğunda, çalışma sonuçlarının bu açıdan uyumlu olduğu görülmektedir. Sağdıç ve ark. (2005) ise sıgla yağının %10, %1, %0,4, %0,2 ve %0,1 konsantrasyonlarda yirmi farklı bakteri suşu üzerindeki antibakteriyel etkisini inceledikleri çalışmada, %10 konsantrasyonda uygulanan sıgla yağının *S. aureus* Cowan 1'in büyümesini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Seyreltilmiş 200 µg serbest sıgla yağının ve farklı konsantrasyonlarda (ağırlıkça %1, %2 ve %3) sıgla yağı ile yüklenmiş polilaktik asit/kitosan (polylactic acid/chitosan, PLA/CS) bazlı 3D baskılı iskelelerin antibakteriyel aktivitesinin agar disk difüzyon testleri ile değerlendirildiği çalışmada, PLA/CS bazlı 3D baskılı iskelelerin test edilen bakterilere karşı antibakteriyel aktivite göstermediği ve serbest sıgla yağı tarafından üremesi baskılanan tek bakterinin *S. aureus* ATCC 29213 olduğu bildirilmiştir (Cakmak ve ark., 2023). İlgili sonuçların bu çalışmanın bulguları ile uyumlu olduğu görülmektedir. Ustaoglu (2019) tarafından mikrodilüsyon yöntemiyle yapılan diğer bir antimikrobiyal aktivite değerlendirmesinde ise sıgla yağı 250 µg/ml konsantrasyonda *S. aureus* ATCC 25923 suşunun üremesini inhibe etmiştir. Çalışmamızda *S. aureus* ATCC 12600 suşu için tespit edilen MİK değeri 32 mg/ml'dir. İki çalışmanın sonuçları arasındaki bu farklılığın, kullanılan *S. aureus* suşlarının farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Nitekim Flandrois ve ark. (1988), *S. aureus* ATCC 12600 suşunun vankomisin ve LY146032 antibiyotiklerinin öldürücü etkisine karşı *S. aureus* ATCC 25923 suşuna göre daha dirençli olduğunu rapor etmiştir. Yukarıda da belirtildiği üzere bu çalışmada sıgla yağı tarafından üremesi inhibe edilen *C. perfringens* ve *S. aureus* Gram pozitif karakterde bakterilerdir. Çalışmamızda kullanılan sıgla yağının rumen mikrobiyotası ve fermantasyonu üzerine etkileri ile ilgili daha önce yapılan *in vitro* denemede de asetat üreten ve Gram pozitif karakterde olan Ruminococcaceae, Atopobiaceae ve Eggerthellaceae aileleri ile *Ruminococcus* 2, *Ruminococcaceae* UCG-013, *Syntrophococcus*, *Kandleria*, *Lachnospiraceae* UCG-002 ve *Lachnospiraceae* UCG-006 bakteri cinslerinin 500 mg/l (0,5 mg/ml) dozda uygulanan sıgla yağına duyarlı oldukları ve miktarlarının azaldığı bildirilmiştir (Demirtas ve ark., 2023).

E. coli, genellikle çevrede, gıdalarda ve sıcakkanlı hayvanların kalın bağırsaklarında yaşayan Gram negatif, spor oluşturmeyen, çubuk şeklinde, fakültatif anaerobik ve koliform bir bakteri türüdür (Basavaraju ve Gunashree, 2022). *E. coli*'nin patojenik varyantları (patotipler) dünya çapında çok sayıda morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır (Croxen ve ark., 2013). Patotiplerden olan enterotoksijenik *E. coli*'nin (ETEC) gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altındaki çocuklarda en sık izole edilen bakteriyel enteropatojen olduğu, ishal vakalarının yaklaşık %20'sinden sorumlu olduğu ve bunun her yıl birkaç yüz milyon ishal vakasına ve on binlerce ölüme eşdeğer olduğu rapor edilmiştir (Qadri ve ark., 2005). ETEC ayrıca ziyaret edilen bölgeye bağlı olarak genel enfeksiyonların %10-60'ını oluşturan seyahat ishallerinin en yaygın nedenidir ve her yıl ETEC nedeniyle 10 milyon seyahat ishali vakasının görüldüğü tahmin edilmektedir (Black, 1990; Clements ve ark., 2012). Çalışmamızda sığla yağı *E. coli* üzerine 4 mg/ml'den başlayarak potansiyel antibakteriyel aktivite göstermekle birlikte kullanılan dozlarda bu bakterinin üremesini tamamen inhibe etmemiştir. Benzer şekilde, sığla yağının %10, %1, %0,4, %0,2 ve %0,1 konsantrasyonlarda hemorajik kolit, hemolitik üremik sendrom ve trombotik trombositopenik purpuraya neden olan ve ölüme yol açabilen gıda kaynaklı bulaşıcı patojen *E. coli* O157:H7 üzerine antibakteriyel etkileriyle ilgili yapılan deneme sonucunda, sığla yağının uygulanan hiçbir konsantrasyonda ilgili bakteri üzerine inhibisyon oluşturmadığı bildirilmiştir (Alemdar ve Ağaoğlu, 2016; Sağdıç ve ark., 2005). Seyreltilmiş 200 µg serbest sığla yağının ve %1-3 konsantrasyondaki sığla yağı ile yüklenmiş polilaktik asit/kitosan (PLA/CS) bazlı 3D baskılı iskelelerin antibakteriyel aktivitesinin değerlendirildiği çalışmada da serbest sığla yağının ve PLA/CS bazlı 3D baskılı iskelelerin *E. coli* ATCC 25922 suşu üzerinde etkisiz olduğu gözlenmiştir (Cakmak ve ark., 2023).

Salmonella cinsi, Enterobacteriaceae familyasına ait Gram negatif, spor oluşturmeyen, çubuk şeklinde ve fakültatif anaerob olan bakterilerden oluşmaktadır (Fàbrega ve Vila, 2013). *Salmonella*, dünya çapında yılda 115 milyon insan enfeksiyonuna ve 370.000 ölüme neden olduğu tahmin edilen önemli bir gıda kaynaklı patojendir. Yüzey antijenlerinin benzersiz kombinasyonuna dayalı olarak *Salmonella* cinsi, 2659 serovar halinde sınıflandırılmıştır. Bunlar arasında *Salmonella enterica*

serovar Typhimurium ve serovar Enteritidis, insan tifo dışı salmonellozun en yaygın nedensel ajanlarıdır (Qin ve ark., 2022). *S. enterica* serovar Typhimurium hem insanları hem de hayvanları enfekte eden birincil enterik patojendir. Enfeksiyon, kontamine yiyecek veya suyun tüketilmesiyle başlamakta ve böylece *Salmonellalar* bağırsak epiteline ulaşarak salmonellozu tetiklemektedir (Fàbrega ve Vila, 2013). *S. Typhimurium* enfeksiyonlarının halk sağlığına etkisi, bu serovarla ilişkili yüksek orandaki antimikrobiyal direnç nedeniyle giderek artmaktadır (Graziani ve ark., 2008). Çalışmamızda kullandığımız *S. enterica* serovar Typhimurium ATCC 29630 suşunun sıgla yağına en duyarlı bakteri olduğu gözlenmiş olup sıgla yağı 16 mg/ml (%1,6) konsantrasyondan itibaren bu patojen suşun üremesini tamamen inhibe etmiştir. Benzer şekilde, Avunduk ve Kacar (2013) tarafından yapılan araştırmada CH₂Cl₂ içerisinde çözdürülmüş olan ve %10, %1, %0,4, %0,2 ve %0,1 konsantrasyonlarda uygulanan sıgla yağı ekstraktı, %10 ve %1 konsantrasyonlarda *S. Typhimurium* CCM 583 suşunun üremesini inhibe etmiştir.

Bu tez çalışmasında sıgla yağının bağırsak patojenleri üzerine olan inhibitör ve potansiyel antibakteriyel etkilerinden içeriğinde bulunan fitokimyasalların sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Daha önce yapılan içerik analizi sonucunda (Demirtas ve ark., 2023), kullanılan sıgla yağından ekstrakte edilen eterik yağdaki iki baskın bileşiğin *E*-sinnamil sinamat (%38,8) ve 3-fenilpropanil sinamat (%38,1) olduğu görülmüştür. Total gaz kromatografisi alanının %4,9'unu oluşturan ve torreyol ismiyle de bilinen δ -kadinol, %1,4'ünü oluşturan δ -kadinene, %1,0'ini oluşturan α -kubeben ve %1,0'ini oluşturan benzil sinamat bileşiklerinin sıgla eterik yağının diğer ana bileşenlerinden oldukları tespit edilmiştir. Sinnamik asit esterlerinin antimikrobiyal etkileri ise daha önce yapılan çalışmalarda rapor edilmiştir (Guzman, 2014; Sova, 2012; Tawata ve ark., 1996). Ayrıca Mahajan ve ark. (2007), *E*-sinnamil sinamatın 100 µg/disk konsantrasyonda *S. aureus*, *S. Typhimurium* ve *E. coli* patojenlerine karşı antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmiştir. Solís ve ark. (2004) tarafından yapılan çalışmada δ -kadinol, δ -kadinene ve α -kubeben bileşiklerinin *S. aureus*, *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *Streptococcus pyogenes* patojen bakterileri üzerinde 6 ila 12 mm aralığında değişen çaplarda inhibisyon bölgesi oluşturduğu gözlenmiştir. Morais

ve ark. (2023) ise benzil sinnamatin *Streptococcus aureus*, *Streptococcus epidermidis* ve *P. aeruginosa* patojenlerine karşı antibakteriyel etki gösterdiğini tespit etmiştir.

Eterik yağların çok sayıda bileşenden oluştuğu göz önüne alındığında, antibakteriyel aktivitelerinin belirli bir etki biçiminden kaynaklanmaması ve bakteri hücreindeki çeşitli hedefleri içermesi olasıdır. Bununla birlikte çoğu eterik yağın antimikrobiyal aktivitelerini; elektron taşınması, iyon gradyanları, protein translokasyonu, fosforilasyon ve diğer enzime bağlı reaksiyonlar dahil olmak üzere bakteri hücre zarıyla ilişkili süreçlerle etkileşime girerek gösterdiğine inanılmaktadır (Benchaa ve ark., 2008). Álvarez-Martínez ve ark. (2021) tarafından, 2016'dan 2021'e kadar olan dönemde incelenen eterik yağların çeşitli bakteriler üzerindeki MİK değerleri ve bunlar için önerilen antibakteriyel etki mekanizmaları listelenmiştir. Bu çalışmada da eterik yağların antimikrobiyal etkilerinden sorumlu temel mekanizmanın, plazma zarı bütünlüğünün bozulması ve bunun ardından hücre içeriğinin sızmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür.

Genel olarak, Gram pozitif bakteriler eterik yağlara ve diğer antibakteriyel bileşenlere karşı daha hassas olma eğilimindedir. Bunun bir nedeni, Gram pozitif bakteri hücre duvarı yapısının daha basit olması ve bu sayede antibakteriyel bileşiklerin hücreye girmesinin ve üzerinde çalışacakları hedefleri bulmasının daha kolay olmasıdır. Ayrıca Gram pozitif bakterilerin hücre duvarı, daha fazla alanin amino asiti içermektedir, böylece Gram negatif bakterilere kıyasla eterik yağlar gibi polar olmayan bileşikler daha iyi bağlayabilmektedir (Aisyah ve ark., 2021). Eterik yağların, hidrofobik yapıları sayesinde bakteri hücre zarlarının lipitlerine karşı yüksek bir afiniteye sahip olması da hücreye girişi kolaylaştırmaktadır (Benchaa ve ark., 2008). Gram negatif bakterilerin hücre duvarı ise daha karmaşıktır. Gram pozitif bakterilerin hücre duvarından daha ince olan 2-3 nm kalınlığında bir peptidoglikan tabakasına sahiptir ve peptidoglikan tabakasının dışında bir dış zar bulunmaktadır. Dış zarın varlığı, Gram negatif bakterileri Gram pozitif bakterilerden ayıran önemli özelliklerden biridir. Dış zar çift katmanlı fosfolipitlerden, çeşitli proteinlerden ve lipopolisakkaritlerden (LPS) oluşmaktadır. LPS, çekirdek polisakkarit olan lipid A ile Gram negatif bakterilerin eterik yağlara ve antimikrobiyal aktiviteye sahip diğer doğal özütlerle karşı daha dirençli olmasını sağlayan O-yan zincirinden oluşmaktadır. Dış

zardan geçiş genellikle, hidrofobik maddelerin girişini engelleyen porinler adı verilen hidrofilik kanallardan gerçekleşmektedir. Bu Gram negatif bakterilerin hidrofobik antibiyotiklere ve toksik ilaçlara karşı nispeten dirençli olmasının bir nedenidir. Küçük hidrofilik çözünen maddeler, bu içi su dolu protein kanalları aracılığıyla dış zardan geçebilmektedir, ancak dış zar hidrofobik moleküllere karşı neredeyse tamamen geçirimsizdir (Nazzaro ve ark., 2013). Bununla birlikte moleküler minimal izdüşüm alanı porin kanallarından geçmek için yeterince küçük olan ve/veya yeterli moleküler esnekliğe sahip olan hidrofobik bileşiklerin de dış zardan geçebileceği bildirilmiştir (Acosta-Gutiérrez ve ark., 2021). Örneğin timol ve karvakrol gibi düşük moleküler ağırlığa sahip pekçok eterik yağın Gram negatif bakterilerin hidrofilik hücre duvarına penetre olabildiği rapor edilmiştir (Calsamiglia ve ark., 2007). Ayrıca bazı eterik yağların dış zarı parçalama kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (Lopez-Romero ve ark., 2015). Örneğin yine timol ve karvakrolün Gram negatif bakterilerden *E. coli* ve *S. Typhimurium*'un dış zarını parçaladığı ve dış zarla ilişkili LPS'yi hücrelerden dış ortama saldığı rapor edilmiştir. Aynı çalışmada eterik yağlar *E. coli*'nin hücre içi ATP havuzunu azaltmış ve ayrıca hücre dışı ATP'yi artırmıştır. Bu, ilgili eterik yağların hücre plazma membranı bütünlüğünü de bozduğunu göstermektedir (Helander ve ark., 1998). Yakın zamanda yapılan birçok araştırmada eterik yağların hem Gram pozitif hem de Gram negatif patojen bakteriler üzerinde antimikrobiyal etkiler gösterdiği bildirilmiştir. Bu araştırmalarda bazı eterik yağların Gram pozitif bakterilere karşı daha gl etki gösterdiği (Abd Wahab ve ark., 2022; Akarca ve Sevik, 2021; Dalli ve ark., 2021; Walasek-Janusz ve ark., 2022), bazılarının Gram negatif bakteriler üzerinde daha etkili olduğu (Lopez-Romero ve ark., 2015; Rayes Kamel ve ark., 2022; Silva ve ark., 2021) ve bir kısmının her ikisine de benzer şekilde etki ettiği (Moukhles ve ark., 2022; Semeniuc ve ark., 2017) rapor edilmiştir. Bu tez çalışmasında sığla yağı hem Gram pozitif hem de Gram negatif patojen bakteriler üzerine inhibe edici etki göstermiştir. Minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri dikkate alındığında sığla yağının her iki bakteri grubuna da benzer şekilde etki ettiği sonucuna varılabilmektedir. Dolayısıyla sığla yağının antibakteriyel etkisine aracılık eden mekanizmalardan birinin, içerisinde bulunan eterik yağın bakterilerin hücre duvarları ve plazma zarları ile etkileşime girerek plazma zarı bütünlüğünü bozması, bunun

ardından hücre içeriğinin dışarıya sızması ve böylece hücre fizyolojisinin inhibe edilmesi olabileceği düşünülmektedir.

Tez çalışmasında kullanılan sıgla yağının fenolik bileşiklerce de zengin olduğu ve total fenolik içeriğinin 79,2 mg/g kateşin eşdeğeri veya 57,9 mg/g gallik asit eşdeğeri olduğu rapor edilmiştir (Demirtas ve ark., 2023). Fenolik bileşiklerin antimikrobiyal etkilere sahip olduğu bilinmektedir (Patra ve Saxena, 2011). Sıgla yağının baskın miktarlarda içerdiği çeşitli fenolik bileşiklerin antibakteriyel etkileri de rapor edilmiştir. Aşkun ve ark. (2021) tarafından iki farklı sıgla yağı örneğinde ana flavonoid bileşiği olarak tespit edilen juglonun *E. coli* ve *S. aureus* bakterileri üzerinde güçlü baskılayıcı etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (Ynag Guang ve ark., 2018). Diğer bir çalışmada juglon, *S. aureus*'un büyümesini 1.000 µg/ml konsantrasyonda inhibe etmiştir. Araştırmacılar juglonun, membran bütünlüğünü bozarak ve böylece protein sızıntısına neden olarak *S. aureus*'un büyümesini inhibe ettiğini belirtmiştir. Ayrıca juglon alt inhibitör konsantrasyonlarda *S. aureus*'un biyofilm oluşumunu, α-hemolizin ekspresyonunu, hemolitik aktivitesini ve proteaz ve lipazlarının üretimini inhibe etmiştir (Wan ve ark., 2023). Juglon (1.000 µg/ml konsantrasyona sahip 50 µl juglon) Kunming farelerindeki enfekte yaralara uygulandığında, *S. aureus* sayısını önemli ölçüde azaltmış, inflamatuvar aracılardan (TNF-α, IL-6 ve IL-1β) ekspresyonu üzerinde önemli bir inhibitör etki göstermiş ve yara iyileşmesini desteklemiştir (Wan ve ark., 2023). İki farklı juglon türevinin antibakteriyel ve antibiyofilm aktivitelerinin araştırıldığı çalışmada juglon türevleri, enterik patojenlerden olan çoklu ilaca dirençli ve biyofilm üreten *E. faecalis* suşlarına karşı antibakteriyel etki göstermiş, *E. faecalis*'in biyofilm oluşumunu inhibe etmiş ve önceden oluşturulmuş biyofilm yapısının bozulmasını sağlamıştır (Niaz ve ark., 2022). Zmantar ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada juglon, 32 ila 256 µg/ml arasında değişen MİK değerleri ile *S. aureus*'un farklı suşlarına karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir. Ek olarak bakterilerden etidyum bromürün dışa atımı, juglon konsantrasyonuna bağlı olarak inhibe edilmiştir. Juglon antibiyotik veya dezenfektanla birlikte kullanıldığında ise dışa atım pompalarının inhibisyonu yoluyla hücrelerde kimyasal bileşiklerin birikmesine yol açarak ilgili ilaçlara karşı bakteriyel duyarlılığı arttırmış ve antibiyotik direnci modülatörü olarak görev almıştır. Aşkun ve ark. (2021) tarafından

gerçekleştirilen iki farklı sıgla yağı örneğinin analizi sonucunda her iki örnekte de, majör flavonoid bileşenlerden olduğu görülen naringenin ve minör flavonoid olarak tespit edilen vanilik asitin patojen bakteriler üzerinde antibakteriyel etki gösterdiğini rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır. Naringenin *S. aureus* ATCC 12600, *E. coli* O517:H7 ATCC 43895, *S. Typhimurium* ATCC 14028 ve *Enterobacter sakazakii* ATCC 51329 patojen bakteri suşlarının büyümesini 2,5 mmol/l konsantrasyonda inhibe ederken *Vibrio parahemolyticus* ATCC 17802 patojen suşunun büyümesini 1 mmol/l konsantrasyonda inhibe etmiştir (Xie ve ark., 2017). Vanilik asit 0,8 mg/ml konsantrasyonda biyofilm oluşturabilen enterik patojenlerden olan karbapeneme dirençli *Enterobacter hormaechei*'nin (CREH) üremesini baskılamıştır. Vanilik asit CREH bakterilerinde hücre zarı bütünlüğünü bozarak hücre içi ATP'nin, pH'ın ve membran potansiyelinin azalmasına neden olmuştur. Ek olarak vanilik asit CREH bakterilerinin biyofilm oluşumu üzerinde kayda değer bir inhibitör etki göstermiş ve ayrıca biyofilmlere gömülü olan CREH hücrelerini öldürmüştür (Qian ve ark., 2020b).

Probiyotik kelimesi Yunanca kökenli olup “yaşam için” anlamına gelmektedir. Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization, FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü'ne göre probiyotikler, “yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmaktadır. Laktik asit bakterilerinden olan *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacterium* spp. en sık kullanılan probiyotik ajanlardan ikisidir (Kaźmierczak-Siedlecka ve ark., 2021). *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri karbonhidrat metabolizmasının son ürünleri olarak başta asetat ve laktat olmak üzere organik asitler üretmektedir ve bu organik asitler, çapraz besleme etkileşimleri yoluyla diğer kolon bakterileri tarafından bütirata dönüştürülebilmektedir (Rivière ve ark., 2016). Farelere ağızdan verilen iki farklı *L. acidophilus* probiyotik suşunun KZYA üreticileri olan *Blautia*, *Roseburia* ve *Anaerotruncus*'un göreceli bolluğunu arttırması söz konusu çapraz besleme etkileşimini desteklemektedir (Yan ve ark., 2019). Organik asitler ayrıca *S. Typhimurium* ve *E. coli* gibi Gram negatif patojen bakterilerin üremesi ve bağırsak hücrelerini istilası üzerine inhibitör aktiviteye sahiptir (Makras ve ark., 2006; Makras ve Vuyst, 2006).

Bifidobacterium türleri Gram pozitif ve zorunlu anaerobik özelliktedir ve esas olarak memelilerin, kuşların ve böceklerin gastrointestinal kanalında bulunmakla birlikte kanalizasyonda, anne sütünde, fermente süte, peynirde ve su kefirinde de bulunabilmektedir. Bifidobacteria insan gastrointestinal sistemini kolonize eden ilk bakteriler arasındadır ve yaşamın ilk 12 ayında kolonda en yüksek oranına (vajinal yolla doğan ve anne sütüyle beslenen bebeklerde toplam kolon mikrobiyotasının %90'ına kadar) ulaşmaktadır. Bu bolluk yetişkin bireylerde zamanla %5'in altındaki seviyelere kadar düşmekte ve yaşlılarda daha da azalmaktadır. Genel olarak, bebeklerde *B. bifidum* ve *B. longum* baskın türler iken, *B. adolescentis* ve *B. longum* yetişkin bağırsak mikrobiyotasına hakimdir (Rivière ve ark., 2016). *Bifidobacterium* suşları çeşitli patojenlere karşı antibakteriyel etkiler göstermektedir ve bazıları çoklu ilaca dirençli patojenlerin inhibisyonunu da sağlayabilmektedir. Ek olarak bazı suşların, virüsün hücrelere yapışmasını engelleyerek ve viral titreyi düşürerek antiviral etki gösterdiği de rapor edilmiştir (Lim ve Shin, 2020). İnsan kolonundaki *Bifidobacterium* türlerinin göreceli bolluğundaki azalma, antibiyotikle ilişkili ishal, inflamatuvar bağırsak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu, obezite, alerji ve gerileyici otizm ile ilişkilendirilmiştir (Di Gioia ve ark., 2014; Grimm ve ark., 2014). Azalan Bifidobacteria sayılarını hastalıklarla ilişkilendiren bilimsel kanıtlar bu bakterilerin yetişkinlerdeki nispeten düşük sayısal bolluklarına kıyasla bağırsaklarda ve insan vücudunun diğer birçok bölgesinde orantısız derecede büyük bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Rivière ve ark., 2016). Sıgla yağı bu çalışmada kullanılan dozların hiçbirinde *B. bifidum* ve *B. longum* kommensal bakterilerinin üremesi üzerine tamamen inhibe edici etki göstermemiştir. Ayrıca sıgla yağının 1 ve 2 mg/ml konsantrasyonları, *B. longum*'un üremesi üzerine ılımlı bir stimulan etki göstermiştir.

Lactobacillus spp. ağızda, gastrointestinal sistemde ve dışı genitoüriner sistemde yaygın olarak bulunmaktadır. Laktobasiller Firmicutes filumuna ait çubuk şeklinde, spor oluşturmeyen Gram pozitif bakterilerdir. Çoğu laktobasil türü fakültatif anaerob olmakla birlikte insanlardan izole edilen türlerin %20'sinin zorunlu anaerob olduğu bilinmektedir (Slover ve Danziger, 2008). *Lactobacillus* spp. ve insanlar arasındaki ilişki karşılıklı bir ilişkidir. *Lactobacillus* spp. barınma ve besin karşılığında konakçıya belirli diyet substratlarının sindiriminde yardım sağlamanın yanı sıra

bakteriyosin, laktat ve asetat üretimi yoluyla patojenlere karşı koruma da sağlamaktadır (Dempsey ve Corr, 2022; Slover ve Danziger, 2008). Sığıla yağı, çalıştığımız tüm dozlarda *L. acidophilus*'un üremesini uyarmıştır. *L. casei* kommensal bakterisinin üremesi üzerine 4 mg/ml konsantrasyondan başlayarak potansiyel antibakteriyel aktivite göstermiş olmakla birlikte çalışılan hiçbir konsantrasyonda tamamen inhibitör etki göstermemiştir.

Sığıla yağının *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türleri üzerine etkisinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak *L. orientalis* Mill. yapraklarından elde edilen eterik yağ, *L. acidophilus* ATCC 11975 suşunun büyümesini 12 mg/ml konsantrasyonda inhibe etmiş, klortetrasiklin antibiyotığının ise aynı suşu 1 mg/ml MİK değerinde baskıladığı görülmüştür. Aynı çalışmada yaprak eterik yağının, *E. coli*, *S. aureus*, *S. Typhimurium* ve *C. perfringens* patojenleri üzerindeki MİK değerlerinin (sırasıyla 0,6; 0,4; 1 ve >5), *L. acidophilus* kommensal bakterisi için gözlenen MİK değerine kıyasla oldukça düşük olduğu tespit edilmiştir (Altop, 2013). Bu durum *L. acidophilus*'un sığıla yaprağı eterik yağının antibakteriyel etkisine karşı patojenlere kıyasla daha fazla direnç gösterdiğini ortaya koymaktadır. Söz konusu çalışma bu yönüyle tez bulgularımızla uyumludur. Bağırsaklardaki bazı yararlı bakterilerin bitki eterik yağları ve fenolik bileşiklerinin antibakteriyel etkilerine karşı patojenlere kıyasla daha dirençli oldukları rapor edilmiştir (Ahn ve ark., 1998; Jeong ve ark., 2009a). Örneğin okyanus mersini (*Leptospermum scoparium*) bitkisinin tohumlarından elde edilen eterik yağ, kağıt disk agar difüzyon deneyinde *C. difficile* ve *C. perfringens* enterik patojenlerinin büyümesini güçlü bir şekilde inhibe etmiş ancak bağırsak kommensallerinden *Bifidobacterium breve*, *B. longum* ve *L. casei* bakterilerinin büyümesini baskılamamıştır (Jeong ve ark., 2009a). Diğer bir çalışmada Galla Rhois'den ekstrakte edilen tanenlerden biri olan gallik asitin bağırsak patojen bakterilerinden *C. perfringens*, *Clostridium parapatrificum*, *Eubacterium limosum*, *B. fragilis*, *S. aureus* ve *E. coli*'yi inhibe ederken bifidobakteri ve laktobasil gruplarını etkilemediği görülmüştür (Ahn ve ark., 1998). Hua ve ark. (2021) tarafından yapılan *in vivo* denemede ise dekstran sülfat sodyum aracılığıyla ülseratif kolitli fare modeli oluşturulmuş ve ülseratif kolitli farelere gavaj ile 10 gün boyunca günde bir kez 0,25 veya 1 mg/kg dozunda juglon verilmiştir. Ülseratif kolit modeli oluşturulan farelerde,

kommensal bakterilerden *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* miktarının azaldığı ve patojenlerden *Escherichia-Shigella* ve *Desulfovibrio* miktarının arttığı gözlenmiştir. Juglon uygulaması bu değişimleri tersine çevirerek dekstran sülfat sodyumun neden olduğu patolojik hasarı iyileştirmiş ve ülseratif koliti hafifletmiştir. Juglonun *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* miktarını arttırması, bu bakterilerin juglonun antibakteriyel etkisine karşı *Escherichia-Shigella* ve *Desulfovibrio* patojenlerine kıyasla daha dirençli oldukları anlamına gelmektedir. Ayrıca bu kommensal bakterilerin juglonu büyümek için substrat olarak kullanarak çoğalmış olmaları da olasıdır.

Sindirim kanalındaki çeşitli kommensal bakteri gruplarının fenolik asitler ve flavonoidler gibi bitki fenolik bileşiklerini, kendilerini bu bileşiklerin toksik etkilerinden koruyabilmek için hidrolize edebildiklerini bildirilmiştir (Aura, 2008; Lampe ve Chang, 2007). Örneğin flavonoidlerden izo-kuarsetin (Schneider ve ark., 1999) ve kuarsetinin (Winter ve ark., 1989) bakteriyel hidrolizasyonu sonucu 3,4-dihidroksifenilasetik asit, naringenin (Winter ve ark., 1989) hidrolizasyonu sonucu ise fenilasetik asit şekillenmektedir. Oluşan yeni metabolitler, önceki formlarına göre daha az toksik fakat biyolojik olarak daha aktif olup bakterilerin enzimatik reaksiyonlarını uyarabilmekte ya da bakterilerce direkt karbon kaynağı olarak kullanılabilirler (Bhat ve ark., 1998). Tzounis ve ark. (2008), diyet polifenollerini (+)-kateşin ve (-)-epikateşinin, sukroz ve frukto-oligosakkaritler gibi daha uygun karbon kaynaklarının varlığında bile faydalı dışkı bakterileri tarafından tercih edilip kullanılabileceğini belirtmiştir. Aynı çalışmada, (+)-kateşin faydalı *Clostridium coccoides-E. rectale* grubu ve *Bifidobacterium* spp.'nin büyümesini arttırmıştır (Tzounis ve ark., 2008). Bitki fenoliklerinin bakteri grupları üzerine yukarıda adı geçen etkileri bazı araştırmacılar tarafından “prebiyotik tipi etki” olarak sınıflandırılabilir (Greathead, 2003). Örneğin Mao ve Zhu (2011), 6 adet flavonoid bileşiğin fekal mikroorganizmalar üzerine *in vitro* etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, baissalin hariç tüm flavonoidlerin toplam KZYA üretimini arttırdığını ve bu nedenle prebiyotik olarak kullanılabileceklerini önermişlerdir. Çalışmamızda kullanılan sıgla yağının rumen mikrobiyotası ve ruminal fermentasyon parametreleri üzerine *in vitro* etkilerinin araştırıldığı daha önceki çalışmada (Demirtas ve ark., 2023),

yüksek doz sıgla yağının (500 mg/l) baskın fermentasyon son ürünleri bütirat olan Lachnospiraceae ailesi ile yine bütirat üreticileri olan *Agathobacter* ve *Anaerovorax* cinsi bakterilerin miktarını arttırdığı rapor edilmiştir. Bütirat üretimindeki %38'lik artışın da ilgili bakterilerin artışına eşlik ettiği çalışmada sıgla yağının bu etkisi, fenolik bileşiklerce zengin içeriği ile ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla bu çalışmada da, sıgla yağının bazı *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinin büyümesi üzerine oluşturduğu uyarıcı etkilerin içeriğindeki fenolik bileşenlerin ilgili bakterilerce metabolizasyonundan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Demirtas ve ark. (2023) tarafından yapılan analiz sonucunda, tez çalışmasında kullandığımız sıgla yağının oldukça önemli bir seviyede antioksidan kapasiteye de sahip olduğu tespit edilmiştir. Bilindiği üzere ROS'un birikmesi sonucunda oluşan oksidatif stres, bakterilerde proteinlerin, DNA'nın ve lipitlerin hasar görmesine ve hatta hücre ölümüne neden olmaktadır (Feng ve Wang, 2020). Tez çalışmamızda kullandığımız *L. acidophilus* ATCC 4356 suşunun MRS sıvı besiyeri içerisinde ve anaerobik koşullar altında (tez çalışmamızda kullandığımız besiyeri ve koşullar) bir reaktif oksijen türü olan hidrojen peroksit ürettiği bildirilmiştir (Khaleghi ve ark., 2011). Bu suş hidrojen peroksiti su ve oksijene indirgeyerek detoksifiye eden katalaz enzimlerinden yoksun olduğundan hidrojen peroksitin ortamda birikerek oksidatif stres oluşumuna yol açması mümkündür (Johnson ve ark., 1980). Sıgla yağının yüksek antioksidan kapasitesi sayesinde oksidatif stresi azaltabilme ve böylece oksidatif strese karşı hassas olan bu bakterinin hasar görmesini ve ölümünü engelleyerek canlı hücre sayısını arttırabilme olasılığı bulunmaktadır. Bu sebeple sıgla yağının *L. acidophilus* ATCC 4356 suşu üzerindeki uyarıcı etkisine yüksek antioksidan kapasitesinin de aracılık etmiş olabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sığla yağının kommensal ve patojen bağırsak bakterileri üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada, sığla yağı *E. coli* haricindeki patojen bakterilerin büyümesini çeşitli konsantrasyonlarda inhibe ederken kommensal bakterilerin büyümesini tamamen inhibe etmemiştir. Ayrıca faydalı bağırsak bakterilerinden *L. acidophilus* ile *B. longum*'un üremesi üzerine uyarıcı etkiler oluşturduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar sığla yağının bağırsak mikrobiyotası eubiyozis koşullarına ve bağırsak homeostazisine katkı sağlayabileceğini ve disbiyoz ile disbiyozun aracılık ettiği hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için kullanılma potansiyeli taşıdığını düşündürmektedir. Sığla yağının içeriğindeki her bir bileşenin bağırsak bakterileri üzerine etkilerinin tek tek ve kombinasyonlar halinde araştırılması, oluşan antibakteriyel ve prebiyotik tipi etkilerden hangi bileşen ya da bileşenlerin sorumlu olduğunun aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır. İçerik analizleri yapılan farklı sığla yağı örneklerinin bakteri grupları üzerine etkilerinin çoklu analizlerle araştırılmasının sonuçların standardizasyonuna katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Bunların yanında, sığla yağının bağırsak ve genel vücut sağlığını iyileştiren, bağırsak enfeksiyonlarını ve bu enfeksiyonlara bağlı olarak oluşan hastalıkları önleyen ve tedavi eden bir gıda takviyesi olarak veya antibiyotik alternatifi bir ilaç olarak kullanılabilmesi için, bağırsak bakterilerinin karma kültürleri üzerine etkisinin inceleneceği *in vitro* çalışmalara, antibakteriyel etkisinin antibiyotiklerle kıyaslanacağı *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara ve mide ve bağırsaklarda stabilitesini, etkinliğini ne derece koruyabildiğini ve biyoyararlanımını ortaya koyacak *in vivo* denemelere ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. Sığla yağının antibakteriyel etkisine aracılık eden olası mekanizmaların araştırılmasının da gerekli olduğu düşünülmektedir. Çünkü bu amaçla yapılan araştırmalar sığla yağının bakteriyel hedeflerini ve antibiyotik alternatifi olarak kullanımlarında hangi avantajlara sahip olduğunu belirlemeye yardımcı olacaktır. Ayrıca sığla yağının, dışa atım pompaları ve biyofilm oluşumu gibi bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesine olanak tanıyan yapılar üzerindeki etkisinin araştırılması, bakteriyel enfeksiyonların ve bunların tetiklediği hastalıkların tedavisinde antibiyotik duyarlılığını modüle ederek antibiyotiklerle birlikte kullanılma potansiyelinin de değerlendirilmesini sağlayacaktır. Bunun yanı

sıra, sığla yağının içerdığı fitokimyasalların ve birden fazla fitokimyasal içeren sığla yağı ekstraktlarının bağırsak bakterileri üzerinde bakterisidal veya bakteriyostatik etki gösterip göstermediklerinin, böyle bir etki söz konusuysa bu etkiyi tek bir bakteriyel moleküler hedef üzerinde mi birkaç farklı bakteriyel molekülü hedef alarak mı gerçekleştirdiklerinin ve bağırsak bakterilerinin bu antibakteriyel maddelere karşı direnç geliştirip geliştirmediğinin araştırılmasının da sığla yağının antibakteriyal etki mekanizmasının aydınlatılmasına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J (2014).** The placenta harbors a unique microbiome. *Sci. Transl. Med.*, **6**, 237ra65-237ra65.
- Abdel-Aziz SM, Aeron A (2014).** Bacterial biofilm: dispersal and inhibition strategies. *SAJ Biotechnol.*, **1**, 105.
- Abd Wahab NZ, Aqilah Ja'afar NS, Ismail SB (2022).** Evaluation of antibacterial activity of essential oils of *Melaleuca cajuputi* Powell. *J. Pure Appl. Microbiol.*, **16**, 549.
- Acosta-Gutiérrez S, Bodrenko IV, Ceccarelli M (2021).** The influence of permeability through bacterial porins in whole-cell compound accumulation. *Antibiotics*, **10**, 635.
- Adak A., Khan MR (2019).** An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell. Mol. Life Sci.*, **76**, 473-493.
- Ahn YJ, Lee CO, Kweon JH, Ahn JW, Park JH (1998).** Growth-inhibitory effects of *Galla Rhois*-derived tannins on intestinal bacteria. *J. Appl. Microbiol.*, **84**, 439-443.
- Aisyah Y, Yunita D, Amanda A (2021).** Antimicrobial activity of patchouli (*Pogostemon cablin* Benth) citronella (*Cymbopogon nardus*), and nutmeg (*Myristica fragrans*) essential oil and their mixtures against pathogenic and food spoilage microbes. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*, **667**, 012020.
- Akarca G, Sevik R (2021).** Biological activities of *Citrus limon* L. and *Citrus sinensis* L. peel essential oils. *J. Essent. Oil-Bear. Plants*, **24**, 1415-1427.
- Akira S, Uematsu S, Takeuchi O (2006).** Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*, **124**, 783-801.
- Alam M, Midtvedt T, Uribe A (1994).** Differential cell kinetics in the ileum and colon of germfree rats. *Scand. J. Gastroentero.*, **29**, 445-451.
- Alemdar S, Ağaoğlu S (2016).** Behavior of *Escherichia coli* O157: H7 during the ripening of herby cheese manufactured from raw milk. *J. Food Health Sci.*, **2**, 49-56.
- Aljaafari MN, AlAli AO, Baqais L, Alqubaisy M, AlAli M, Molouki A, Ong-Abdullah J, Abushelaibi A, Lai KS, Lim SHE (2021).** An overview of the potential therapeutic applications of essential oils. *Molecules*, **26**, 628.
- Al-Lahham SAH, Roelofsen H, Priebe M, Weening D, Dijkstra M, Hoek A, Rezaee F, Venema K, Vonk, RJ (2010).** Regulation of adipokine production in human adipose tissue by propionic acid. *Eur. J. Clin. Invest.*, **40**, 401-407.

AlSheikh HMA, Sultan I, Kumar V, Rather IA, Al-Sheikh H, Tasleem Jan A, Haq QMR (2020). Plant-based phytochemicals as possible alternative to antibiotics in combating bacterial drug resistance. *Antibiotics*, **9**, 480.

Altıparmak M, Kule M, Öztürk Y, Çelik SY, Öztürk M, Duru ME, Koçer U (2019). Skin wound healing properties of *Hypericum perforatum*, *Liquidambar orientalis*, and propolis mixtures. *Eur. J. Plast. Surg.*, **42**, 489-494.

Altıp A (2013). *Sığla (Liquidambar orientalis Mill.) yaprağı eterik yağın etlik piliçlerde performans, kesim, bağırsak mikrobiyotası ve bazı kan parametreleri üzerine etkileri.* Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü Zootehni Anabilim Dalı, Samsun.

Álvarez-Martínez FJ, Barrajon-Catalán E, Herranz-López M, Micol V (2021). Antibacterial plant compounds, extracts and essential oils: An updated review on their effects and putative mechanisms of action. *Phytomedicine*, **90**, 153626.

Alves-Santos AM, Sugizaki CSA, Lima GC, Naves MMV (2020). Prebiotic effect of dietary polyphenols: A systematic review. *J. Funct. Foods*, **74**, 104169.

Anderson RC, Cookson AL, McNabb WC, Kelly WJ, Roy NC (2010). *Lactobacillus plantarum* DSM 2648 is a potential probiotic that enhances intestinal barrier function. *FEMS Microbiol. Lett.*, **309**, 184-192.

Anjali, Kumar S, Korra T, Thakur R, Arutselvan R, Kashyap AS, Nehela Y, Chaplygin V, Minkina T, Keswani C (2023). Role of plant secondary metabolites in defence and transcriptional regulation in response to biotic stress. *Plant Stress*, 100154.

Anonim (2021a). Cell junctions. Cell junctions-Labster Theory. <https://theory.labster.com/cell-junctions/> (Erişim Tarihi: 20.12.2022)

Anonim (2021b). Yaşayan bir fosil: Sığla ağacı. <https://www.cekiste.com/yasayan-bir-fosil> (Erişim Tarihi: 20.06.2024)

Anonim (2023a). Kilosu 5 bin lira! Yıllar sonra yeniden üretimine başlandı. <https://www.boludagundem.com/kilosu-5-bin-lira-yillar-sonra-yeniden-uretimine-baslandi> (Erişim Tarihi: 21.06.2024)

Anonim (2023b). Köyceğiz'de sığla yağı üretimi. <https://www.ogm.gov.tr/muglaobm/haber-sitesi/Sayfalar/koycegiz%E2%80%99de-sigla-yagi-uretimi.aspx> (Erişim Tarihi: 21.06.2024)

Anonim (2024). Mikropilaka Elisa absorban okuyucu cihazı ne işe yarar?. <https://www.maxilabbio.com/duyuru-ve-haberler/mikropilaka-elisa-absorbans-okuyucu-cihazı-ne-ise-yarar> (Erişim Tarihi: 27.07.2024)

Antinozzi M, Giffi M, Sini N, Galle F, Valeriani F, De Vito C, Liguori G, Spica VR, Cattaruzza, MS (2022). Cigarette smoking and human gut microbiota in healthy adults: a systematic review. *Biomedicine*, **10**, 510.

Antonini M, Lo Conte M, Sorini C, Falcone M (2019). How the interplay between the commensal microbiota, gut barrier integrity, and mucosal immunity regulates brain autoimmunity. *Front. Immunol.*, **10**, 474135.

Aragón S (2022). *The microbiota-gut-brain axis: from dysbiosis to neurodegenerative disease.* Final Degree Project, Barcelona University Faculty of Pharmacy Food Sciences, Barcelona.

Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B (2014). The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front. Immunol.*, **5**, 105813.

Arslan M, Şahin H (2016). Unutulan bir orman ürünü kaynağı: Anadolu sığla ağacı (*Liquidambar orientalis* Miller). *Bartın Orman Fak. Derg.*, **18**, 103-117.

Aşkun T, Kürkçüoğlu M, Güner P (2021). Anti-mycobacterial activity and chemical composition of essential oils and phenolic extracts of the balsam of *Liquidambar orientalis* Mill.(Altingiaceae). *Turk. J. Bot.*, **45**, 800-808.

Aura AM (2008). Microbial metabolism of dietary phenolic compounds in the colon. *Phytochem. Rev.*, **7**, 407-429.

Avcı E (2022). *İnsan bağırsak mikrobiyotasının farklı DNA izolasyon yöntemleri kullanılarak incelenmesi.* Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.

Avunduk S, Kacar A (2013). *In vitro* biological activity of *Liquidambar orientalis* Mill. against pathogen and marine biofilm microorganisms. *J. Pure Appl. Microbiol.*, **7**, 2885-2889.

Aydınöz M, Bulut S (2014a). Egenin gizli kalmış şifa iksiri: Sığla (012201)(1-6). *AKU J. Sci. Eng.*, **14**, 1-6.

Aydınöz M, Bulut S (2014b). Investigation of the protective effect of sığla oil against carbon tetrachloride-induced toxication in kidney. *J.Appl.Biol.Sci.*, **8**, 10-13.

Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, Li Y, Xia Y, Xie H, Zhong H, Khan MT, Zhang J, Li J, Xiao L, Al-Aama J, Zhang D, Lee YS, Kotowska D, Colding C, Tremaroli V, Yin Y, Bergman S, Xu X, Madsen L, Kristiansen K, Dahlgren J, Wang J (2015). Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe*, **17**, 690-703.

Bager P, Simonsen J, Nielsen NM, Frisch M (2012). Cesarean section and offspring's risk of inflammatory bowel disease: a national cohort study. *Inflamm. Bowel Dis.*, **18**, 857-862.

Balaguer-Trias J, Deepika D, Schuhmacher M, Kumar V (2022). Impact of contaminants on microbiota: linking the gut–brain axis with neurotoxicity. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **19**, 1368.

Baloglu M, Yildiz Ozer L, Pirci B, Zengin G, Ibrahim Uba A, Celik Altunoglu Y (2023). Evaluation of the potential therapeutic properties of *liquidambar orientalis* oil. *Chem. Biodivers.*, **20**, e202300291.

Barcenilla A, Pryde SE, Martin JC, Duncan SH, Stewart CS, Henderson C, Flint HJ (2000). Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut. *Appl. Environ. Microbiol.*, **66**, 1654-1661.

Bartlett JG (2002). Antibiotic-associated diarrhea. *N. Engl. J. Med.*, **346**, 334-339.

Basavaraju M, Gunashree BS (2022). *Escherichia coli: an overview of main characteristics*. In *Escherichia coli-Old and New Insights*. IntechOpen. Retrieved from <https://www.intechopen.com/chapters/84764>. (Erişim Tarihi: 23.04.2024)

Basim E, Basim H (2013). Antibacterial activity of Turkish endemic sığla (*Liquidambar orientalis* Mill. var. *orientalis*) storax against agricultural plant pathogenic bacteria and its use as a seed protectant. *J. Food Agric. Environ.*, **11**, 2447-2450.

Baucheron S, Tyler S, Boyd D, Mulvey MR, Chaslus-Dancla E, Cloeckaert A (2004). AcrAB-TolC directs efflux-mediated multidrug resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**, 3729-3735.

Bäumler AJ, Sperandio V (2016). Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature*, **535**, 85-93.

Baur T, Dürre P (2023). New insights into the physiology of the propionate producers *Anaerotignum propionicum* and *Anaerotignum neopropionicum* (Formerly *Clostridium propionicum* and *Clostridium neopropionicum*). *Microorganisms*, **11**, 685.

Bazargani MM, Rohloff J (2016). Antibiofilm activity of essential oils and plant extracts against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* biofilms. *Food control*, **61**, 156-164.

Beauvieux MC, Tissier P, Gin H, Canioni P, Gallis JL (2001). Butyrate impairs energy metabolism in isolated perfused liver of fed rats. *J. Nutr.*, **131**, 1986-1992.

Benchaar C, Calsamiglia S, Chaves AV, Fraser GR, Colombatto D, McAllister TA, Beauchemin KA (2008). A review of plant-derived essential oils in ruminant nutrition and production. *Anim. Feed Sci. Technol.*, **145**, 209-228.

Bergman EN (1990). Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol. Rev.*, **70**, 567-590.

Beulens JW, Booth SL, van den Heuvel EG, Stoecklin E, Baka A, Vermeer C (2013). The role of menaquinones (vitamin K2) in human health. *Br. J. Nutr.*, **110**, 1357-1368.

Bhat TK, Singh B, Sharma OP (1998). Microbial degradation of tannins – A current perspective. *Biodegradation*, **9**, 343–357.

Bhatla SC, Lal MA (2018). *Plant physiology, development and metabolism*. Springer. Retrieved from <https://link.springer.com/book/10.1007/978-981-13-2023-1>. (Erişim Tarihi: 21.04.2024)

Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, Monti D, Satokari R, Franceschi C, Brigidi P, De Vos W (2010). Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS ONE*, **5**, e10667.

Biesalski HK (2016). Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1372**, 53-64.

Bindels LB, Porporato P, Dewulf EM, Verrax J, Neyrinck AM, Martin JC, Scott KP, Buc Calderon P, Feron O, Muccioli GG, Sonveaux P, Cani PD, Delzenne NM (2012). Gut microbiota-derived propionate reduces cancer cell proliferation in the liver. *Br. J. Cancer*, **107**, 1337-1344.

Bistoletti M, Bosi A, Banfi D, Giaroni C, Baj A (2020). The microbiota-gut-brain axis: Focus on the fundamental communication pathways. *Prog. Mol. Biol. Transl.*, **176**, 43-110.

Blacher E, Levy M, Tatirovsky E, Elinav E (2017). Microbiome-modulated metabolites at the interface of host immunity. *J. Immunol.*, **198**, 572-580.

Black RE (1990). Epidemiology of travelers' diarrhea and relative importance of various pathogens. *Rev. Infect. Dis.*, **12**, S73-S79.

Bohnhoff M, Drake BL, Miller CP (1955). The effect of an antibiotic on the susceptibility of the mouse's intestinal tract to *Salmonella* infection. *Antibiot. Annu.*, **3**, 453–455.

Borre YE, O'Keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF (2014). Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol. Med.*, **20**, 509-518.

Boulet ML, Isabelle C, Guay I, Brouillette E, Langlois JP, Jacques PÉ, Rodrigue S, Brzezinski R, Beauregard PB, Bouarab K, Boyapelly K, Boudreault P, Marsault É, Malouin F (2018). Tomatidine is a lead antibiotic molecule that targets *Staphylococcus aureus* ATP synthase subunit C. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **62**, 10-1128.

Bowey E, Adlercreutz H, Rowland I (2003). Metabolism of isoflavones and lignans by the gut microflora: a study in germ-free and human flora associated rats. *Food Chem. Toxicol.*, **41**, 631-636.

Brighenti F, Castellani G, Benini L, Casiraghi MC, Leopardi E, Crovetto R, Testolin G (1995). Effect of neutralized and native vinegar on blood glucose and acetate responses to a mixed meal in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Nutr.*, **49**, 242-247.

Burger KS, Berner LA (2014). A functional neuroimaging review of obesity, appetitive hormones and ingestive behavior. *Physiol. Behav.*, **136**, 121-127.

Bussmann RW, Malca-García G, Glenn A, Sharon D, Chait G, Díaz D, Aguirre C, Chan R, Meyer K, Kuhlman A, Townesmith A, Effio-Carbajal J, Frías-Fernandez F, Benito M (2010). Minimum inhibitory concentrations of medicinal plants used in Northern Peru as antibacterial remedies. *J. Ethnopharmacol.*, **132**, 101-108.

Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL, Torres TP, Byndloss AJ, Faber F, Gao Y, Litvak Y, Lopez CA, Xu G, Napoli E, Giulivi C, Tsois RM, Revzin A, Lebrilla CB, Bäumlér AJ (2017). Microbiota-activated PPAR- γ signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science*, **357**, 570-575.

Cakmak HY, Ege H, Yilmaz S, Agturk G, Dal Yontem F, Enguven G, Sarmis A, Cakmak Z, Gunduz O, Ege ZR (2023). 3D printed *Styrax Liquidus* (*Liquidambar orientalis* Miller)-loaded poly (L-lactic acid)/chitosan based wound dressing material: Fabrication, characterization, and biocompatibility results. *Int. J. Biol. Macromol.*, **248**, 125835.

Calleja-Conde J, Echeverry-Alzate V, Bühler KM, Durán-González P, Morales-García JÁ, Segovia-Rodríguez L, de Fonseca FR, Giné E, López-Moreno JA (2021). The immune system through the lens of alcohol intake and gut microbiota. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 7485.

Calsamiglia S, Busquet M, Cardozo PW, Castillejos L, Ferret A, Fandino I (2007). The use of essential oils in ruminants as modifiers of rumen microbial fermentation. *Structure*, **100**, 87-100.

Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE (2015). Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat. Rev. Endocrinol.*, **11**, 577-591.

Canfora EE, Meex RC, Venema K, Blaak EE (2019). Gut microbial metabolites in obesity, NAFLD and T2DM. *Nat. Rev. Endocrinol.*, **15**, 261-273.

Cardona F, Andrés-Lacueva C, Tulipani S, Tinahones FJ, Queipo-Ortuño MI (2013). Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *J. Nutr. Biochem.*, **24**, 1415-1422.

Casadevall A, Pirofski LA (2014). Microbiology: ditch the term pathogen. *Nature*, **516**, 165-166.

Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A (1999). The Calgary biofilm device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J. Clin. Microbiol.*, **37**, 1771-1776.

Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SE, MacDougall K, Preston T, Tedford C, Finlayson GS, Blundell JE, Bell JD, Thomas EL, Mt-Isa S, Ashby D, Gibson GR, Kolida S, Dhillo WS, Bloom SR, Morley W, Clegg S, Frost G (2015). Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*, **64**, 1744-1754.

Chatterjee S, Park S, Low K, Kong Y, Pimentel M (2007). The degree of breath methane production in IBS correlates with the severity of constipation. *Am. J. Gastroenterol.*, **102**, 837-841.

Chen BC, Ding ZS, Dai JS, Chen NP, Gong XW, Ma LF, Qian CD (2021). New insights into the antibacterial mechanism of Cryptotanshinone, a representative diterpenoid quinone from *Salvia miltiorrhiza* bunge. *Front. Microbiol.*, **12**, 647289.

Chen J, Liu Y, Wang H, Liang X, Ji S, Wang Y, Li X, Sun C (2023). Polymethoxyflavone–Enriched Fraction from Ougan (*Citrus reticulata* cv. *Suavissima*) Attenuated Diabetes and Modulated Gut Microbiota in Diabetic KK-Ay Mice. *J. Agric. Food Chem.*, **71**, 6944-6955.

Chen J, Vitetta L (2020). The role of butyrate in attenuating pathobiont-induced hyperinflammation. *Immune Netw.*, **20**.

Cheow WS, Chang MW, Hadinoto K (2010). Antibacterial efficacy of inhalable antibiotic-encapsulated biodegradable polymeric nanoparticles against *E. coli* biofilm cells. *J. Biomed. Nanotechnol.*, **6**, 391-403.

Cherrington CA, Hinton M, Pearson GR, Chopra I (1991). Short-chain organic acids at pH 5.0 kill *Escherichia coli* and *Salmonella* spp. without causing membrane perturbation. *J. Appl. Bacteriol.*, **70**, 161-165.

Chiaro TR, Soto R, Zac Stephens W, Kubinak JL, Petersen C, Gogokhia L, Bell R, Delgado JC, Cox J, Voth W, Brown J, Stillman DJ, O'Connell RM, Tebo AE, Round JL (2017). A member of the gut mycobiota modulates host purine metabolism exacerbating colitis in mice. *Sci. Transl. Med.*, **9**, eaaf9044.

Chimnoi N, Reuk-Ngam N, Chuysinuan P, Khlaychan P, Khunnawutmanotham N, Chokchaichamnankit D, Thamniyom W, Klayraung S, Mahidol C, Techasakul S (2018). Characterization of essential oil from *Ocimum gratissimum* leaves: Antibacterial and mode of action against selected gastroenteritis pathogens. *Microb. Pathogenesis*, **118**, 290-300.

Choi J, Kim JH, Park M, Lee HJ (2023). Effects of flavonoid-rich orange juice intervention on major depressive disorder in young adults: a randomized controlled trial. *Nutrients*, **15**, 145.

Chung KT, Gadupudi GS (2011). Possible roles of excess tryptophan metabolites in cancer. *Environ. Mol. Mutagen.*, **52**, 81-104.

Chung KT, Lu Z, Chou MW (1998). Mechanism of inhibition of tannic acid and related compounds on the growth of intestinal bacteria. *Food Chem. Toxicol.*, **36**, 1053-1060.

Clements A, Young JC, Constantinou N, Frankel G (2012). Infection strategies of enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Gut microbes*, **3**, 71-87.

CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) (2016). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 26th Informational Supplement. CLSI document M100-S26. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, p: 100-121.

Collado MC, Rautava S, Aakko J, Isolauri E, Salminen S (2016). Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid. *Sci. Rep.*, **6**, 1-13.

Conly J, Stein K (1994). Reduction of vitamin K2 concentrations in human liver associated with the use of broad spectrum antimicrobials. *Clin. Invest. Med.*, **17**, 531.

Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB (2013). Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clin. Microbiol. Rev.*, **26**, 822-880.

Cruz-López F, Villarreal-Trevino L, Camacho-Ortiz A, Morfin-Otero R, Flores-Trevino S, Garza-González E (2020). Acquired genetic elements that contribute to antimicrobial resistance in frequent Gram-negative causative agents of healthcare-associated infections. *Am. J. Med. Sci.*, **360**, 631-640.

Cummings JH, Macfarlane GT (1991). The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon, *J. Appl. Bacteriol.*, **70**, 443-459.

Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, MacFarlane G (1987). Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*, **28**, 1221-1227.

Çetinkaya S, Çınar Ayan İ, Süntar İ, Dursun HG (2021). The phytochemical profile and biological activity of *Liquidambar orientalis* Mill. var. *orientalis* via NF-κB and apoptotic pathways in human colorectal cancer. *Nutr. Cancer*, **74**, 1457-1473.

Da Re S, Valle J, Charbonnel N, Beloin C, Latour-Lambert P, Faure P, Turlin E, Bouguénec CL, Renaud-Mongénie G, Forestier C, Ghigo JM (2013). Identification of commensal *Escherichia coli* genes involved in biofilm resistance to pathogen colonization. *PLoS ONE*, **8**, e61628.

Dalgliesh CE, Kelley W, Horning EC (1958). Excretion of a sulphatoxyl derivative of skatole in pathological studies in man. *Biochem. J.*, **70**, 13P.

Dalli M, Azizi SE, Benouda H, Azghar A, Tahri M, Bouammali B, Maleb A, Gseyra N (2021). Molecular composition and antibacterial effect of five essential oils extracted from *Nigella sativa* L. seeds against multidrug-resistant bacteria: A comparative study. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **2021**, 6643765.

Darmasseelane K, Hyde MJ, Santhakumaran S, Gale C, Modi N (2014). Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, **9**, e87896.

Das A, Datta S, Mukherjee S, Bose S, Ghosh S, Dhar P (2015). Evaluation of antioxidative, antibacterial and probiotic growth stimulatory activities of *Sesamum indicum* honey containing phenolic compounds and lignans. *LWT-Food Sci. Technol.*, **61**, 244-250.

De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G (2014). Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*, **156**, 84-96.

De Vos WM (2015). Microbial biofilms and the human intestinal microbiome. *npj Biofilms Microbiomes*, **1**, 1-3.

del Hierro JN, Herrera T, Fornari T, Reglero G, Martin D (2018). The gastrointestinal behavior of saponins and its significance for their bioavailability and bioactivities. *J. Funct. Foods*, **40**, 484-497.

Demigné C, Morand C, Levrat MA, Besson C, Moundras C, Rémésy C (1995). Effect of propionate on fatty acid and cholesterol synthesis and on acetate metabolism in isolated rat hepatocytes. *Br. J. Nutr.*, **74**, 209-219.

Demir D, Özdemir S, Gonca S, Bölgen N (2022). Novel styrax liquidus loaded chitosan/polyvinyl alcohol cryogels with antioxidant and antimicrobial properties. *J. Appl. Polym. Sci.*, **139**, 52033.

Demir T, Akpınar Ö (2020). Bitkilerde bulunan fitokimyasalların biyolojik aktiviteleri. *Turkish JAF Sci.Tech.*, **8**, 1734-1746.

Demirtas A, Pacífico C, Gruber T, Chizzola R, Zebeli Q, Khiaosa-Ard R (2023). Sigla storax (*Liquidambar orientalis*) mitigates *in vitro* methane production without disturbances in rumen microbiota and nutrient fermentation in comparison to monensin. *J. Appl. Microbiol.*, **134**, lxad154.

Demirtaş A, Öztürk H, Pişkin İ (2018). Overview of plant extracts and plant secondary metabolites as alternatives to antibiotics for modification of ruminal fermentation. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, **65**, 213-217.

Dempsey E, Corr SC (2022). *Lactobacillus* spp. for gastrointestinal health: current and future perspectives. *Front. Immunol.*, **13**, 840245.

Den Besten G, Van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM (2013). The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.*, **54**, 2325-2340.

Deniz Ç (2010). *Yara iyileşmesinde bitki reçinesi olan sığla yağı (Liquidambar orientalis) ile kollagenaz içeren pomadların karşılaştırılması.* Uzmanlık Tezi, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kahramanmaraş.

Dethlefsen L, Relman DA (2011). Incomplete recovery and individualized responses of the human distal gut microbiota to repeated antibiotic perturbation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 4554-4561.

Dey P (2019). Gut microbiota in phytopharmacology: A comprehensive overview of concepts, reciprocal interactions, biotransformations and mode of actions. *Pharmacol. Res.*, **147**, 104367.

Dey P, Ray Chaudhuri S (2023). The opportunistic nature of gut commensal microbiota. *Crit. Rev. Microbiol.*, **49**, 739-763.

Di Gioia D, Aloisio I, Mazzola G, Biavati B (2014). Bifidobacteria: their impact on gut microbiota composition and their applications as probiotics in infants. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **98**, 563-577.

Díaz-Puertas R, Álvarez-Martínez FJ, Falco A, Barraón-Catalán E, Mallavia R (2023). Phytochemical-based nanomaterials against antibiotic-resistant bacteria: an updated review. *Polymers*, **15**, 1392.

Dieterich W, Schink M, Zopf Y (2018). Microbiota in the gastrointestinal tract. *Med. Sci.*, **6**, 116.

Dingeo G, Brito A, Samouda H, Iddir M, La Frano MR, Bohn T (2020). Phytochemicals as modifiers of gut microbial communities. *Food Funct.*, **11**, 8444-8471.

Dizdar EA (2017). Anne sütünün alerjik hastalıkların gelişimine etkisi. *Türk Dünyası Uygulama ve Araştırma Merkezi Yenidoğan Dergisi*, **2**, 209-217.

Dollive S, Peterfreund GL, Sherrill-Mix S, Bittinger K, Sinha R, Hoffmann C, Nabel CS, Hill DA, Artis D, Bachman MA, Custers-Allen R, Grunberg S, Wu GD, Lewis JD, Bushman FD (2012). A tool kit for quantifying eukaryotic rRNA gene sequences from human microbiome samples. *Genome Biol.*, **13**, 1-13.

Dominguez-Bello MG, De Jesus-Laboy KM, Shen N, Cox LM, Amir A, Gonzalez A, Bokulich NA, Song SJ, Hoashi M, Rivera-Vinas JI, Mendez K, Knight R, Clemente JC (2016). Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. *Nat. Med.*, **22**, 250-253.

Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunger MK, Bultman SJ (2011). The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab.*, **13**, 517-526.

Drevets WC (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: implications for the cognitive-emotional features of mood disorders. *Curr. Opin. Neurobiol.*, **11**, 240-249.

Dubik M, Pilecki B, Moeller JB (2022). Commensal intestinal protozoa—underestimated members of the gut microbial community. *Biology*, **11**, 1742.

Duncan SH, Louis P, Flint HJ (2004). Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. *Appl. Environ. Microbiol.*, **70**, 5810-5817.

Duncan SH, Louis P, Thomson JM, Flint HJ (2009). The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ. Microbiol.*, **11**, 2112-2122.

Dunn AB, Jordan S, Baker BJ, Carlson NS (2017). The maternal infant microbiome: considerations for labor and birth. *MCN Am. J. Matern. Child. Nur.*, **42**, 318–325.

Durğut S, Yağmur Y (2020). Mikrobiyotanın kadın ve çocuk sağlığına etkisi. *EGEHFD.*, **36**, 207-216.

Dwivedi GR, Maurya A, Yadav DK, Singh V, Khan F, Gupta MK, Singh M, Darokar MP, Srivastava SK. (2019). Synergy of clavine alkaloid ‘chanoclavine’ with tetracycline against multi-drug-resistant *E. coli*. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, **37**, 1307-1325.

El Aidy S, Van Den Bogert B, Kleerebezem M (2015). The small intestine microbiota, nutritional modulation and relevance for health. *Curr. Opin. Biotechnol.*, **32**, 14-20.

Erbay E, Topal S, Altinkaynak S (2019). Yaşama sağlıklı başlamanın basamakları. *Anadolu hemşire. sağlık bilim. derg.*, **22**, 64-70.

Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mhlakova T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermöhlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Ido Amit Prinz M (2015). Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat. Neurosci.*, **18**, 965-977.

Eroglu A, Al'Abri IS, Kopec RE, Crook N, Bohn T (2023). Carotenoids and their health benefits as derived via their interactions with gut microbiota. *Adv. Nutr.*, **14**, 238-255.

Espín JC, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA (2007). Nutraceuticals: facts and fiction. *Phytochemistry*, **68**, 2986-3008.

Espín JC, Larrosa M, García-Conesa MT, Tomás-Barberán F (2013). Biological significance of urolithins, the gut microbial ellagic acid-derived metabolites: the evidence so far. *Evid.-Based Compl. Alt.*, **2013**, 270418.

Evcimen M, Aslan R (2015). Yaygın kullanıma sahip tıbbi aromatik bitkilerdeki bazı antioksidan fitokimyasalların fizyolojik etkileri. *Kocatepe Vet. J.*, **8**, 65-78.

Fàbrega A, Vila J (2013). *Salmonella enterica* serovar Typhimurium skills to succeed in the host: virulence and regulation. *Clin. Microbiol. Rev.*, **26**, 308-341.

Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M, Gil A, Vieites JM, Norin E, Young D, Scott JA, Doré J, Edwards CA, The Infabio Team (2011). Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. *Microbiology (Reading)*, **157**, 1385-1392.

Fang CY, Chen JS, Hsu BM, Hussain B, Rathod J, Lee KH (2021). Colorectal cancer stage-specific fecal bacterial community fingerprinting of the Taiwanese population and underpinning of potential taxonomic biomarkers. *Microorganisms*, **9**, 1548.

Farag MA, Abdelwareth A, Sallam IE, El Shorbaji M, Jehmlich N, Fritz-Wallace K, Schäpe SS, Rolle-Kampczyk U, Ehrlich A, Wessjohann LA, von Bergen M (2020). Metabolomics reveals impact of seven functional foods on metabolic pathways in a gut microbiota model. *J. Adv. Res.*, **23**, 47-59.

Feng R, Shou JW, Zhao ZX, He CY, Ma C, Huang M, Fu J, Tan XS, Li XY, Wen BY, Chen X, YiYang X, Ren G, Lin Y, Chen Y, FuYou X, Yan WangJiang JD (2015). Transforming berberine into its intestine-absorbable form by the gut microbiota. *Sci. Rep.*, **5**, 12155.

Feng T, Wang J (2020). Oxidative stress tolerance and antioxidant capacity of lactic acid bacteria as probiotic: a systematic review. *Gut microbes*, **12**, 1801944.

Fernandez X, Lizzani-Cuvelier L, Loiseau AM, Perichet C, Delbecque C, Arnaudo JF (2005). Chemical composition of the essential oils from Turkish and Honduras *Styrax*. *Flavour Fragr. J.*, **20**, 70-73.

Ferreira RDS, Mendonça LABM, Ribeiro CFA, Calças NC, Guimarães RDCA, Nascimento VAD, Gielow KDCF, Carvalho CME, Castro APD, Franco OL (2022). Relationship between intestinal microbiota, diet and biological systems: an integrated view. *Crit. Rev. Food Sci.*, **62**, 1166-1186.

Ferreyra JA, Wu KJ, Hryckowian AJ, Bouley DM, Weimer BC, Sonnenburg JL (2014). Gut microbiota-produced succinate promotes *C. difficile* infection after antibiotic treatment or motility disturbance. *Cell Host Microbe*, **16**, 770-777.

Flandrois JP, Fardel G, Carret G (1988). Early stages of *in vitro* killing curve of LY146032 and vancomycin for *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **32**, 454-457.

Flemming HC, Wingender J (2010). The biofilm matrix. *Nat. Rev. Microbiol.*, **8**, 623-633.

Fongang H, Mbaveng AT, Kuete V (2023). Global burden of bacterial infections and drug resistance. *Adv. Bot. Res.*, **106**, 1-20.

Food and Drug Administration, HHS . Food additives permitted for direct addition to food for human consumption (Part 172). Chapter I - Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. In: Code of Federal Regulations . Washington, DC: U.S. Government Publishing Office, 2017, 60–3.

Forbes JD, Van Domselaar G, Bernstein CN (2016). The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases. *Front. Microbiol.*, **7**, 208415.

Frank J, Gupta A, Osadchiy V, Mayer EA (2021). Brain–gut–microbiome interactions and intermittent fasting in obesity. *Nutrients*, **13**, 584.

Frankel WL, Zhang W, Singh A, Klurfeld DM, Don S, Sakata T, Modlin I, Rombeau JL (1994). Mediation of the trophic effects of short-chain fatty acids on the rat jejunum and colon. *Gastroenterology*, **106**, 375-380.

Freitas PLD, Miranda JPN, França LM, Paes AMDA (2022). Plant-derived (poly) phenols and their metabolic outcomes: The pursuit of a role for the gut microbiota. *Nutrients*, **14**, 3510.

Frick PG, Riedler G, Brögli H (1967). Dose response and minimal daily requirement for vitamin K in man. *J. Appl. Physiol.*, **23**, 387-389.

Fuchs TM, Eisenreich W, Heesemann J, Goebel W (2012). Metabolic adaptation of human pathogenic and related nonpathogenic bacteria to extra-and intracellular habitats. *FEMS Microbiol. Rev.*, **36**, 435-462.

Fukuda S, Toh H, Hase K, Oshima K, Nakanishi Y, Yoshimura, K, Tobe T, Clarke JM, Topping DL, Suzuki T, Taylor TD, Itoh K, Kikuchi J, Morita H, Hattori M, Ohno H (2011). Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature*, **469**, 543-547.

Fushimi T, Tayama K, Fukaya M, Tsukamoto Y, Kitakoshi K, Nakai N, Sato Y (2001). Acetic acid feeding enhances glycogen repletion in liver and skeletal muscle of rats. *J. Nutr.*, **131**, 1973-1977.

Gagliardi A, Totino V, Cacciotti F, Iebba V, Neroni B, Bonfiglio G, Trancassini M, Passariello C, Pantanella F, Schippa S (2018). Rebuilding the gut microbiota ecosystem. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, **15**, 1679.

Galland L (2014). The gut microbiome and the brain. *J. Med. Food*, **17**, 1261-1272.

Gantois I, Ducatelle R, Pasmans F, Haesebrouck F, Hautefort I, Thompson A, Hinton JC, Van Immerseel F (2006). Butyrate specifically down-regulates

Salmonella pathogenicity island 1 gene expression. *Appl. Environ. Microbiol.*, **72**, 946-949.

Gao Z, Yin J, Zhang J, Ward RE, Martin RJ, Lefevre M, Cefalu WT, Ye J (2009). Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, **58**, 1509-1517.

Gautier-Stein A, Mithieux G (2023). Intestinal gluconeogenesis: metabolic benefits make sense in the light of evolution. *Nat. Rev. Gastroenterol.*, **20**, 183-194.

Genç A (2018). *Spor yapan ve yapmayan bireylerde bazı baskın bağırsak mikrobiyota türlerinin incelenmesi.* Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ankara.

Gerova VA (2016). *Chapter 1 intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel disease: Cause or consequence?. In Inflammatory bowel disease (pp.1-18).* Avid Science. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/313012634_Chapter_1_Intestinal_Barrier_Dysfunction_in_Inflammatory_Bowel_Disease_Cause_or_Consequence. (Erişim Tarihi: 24.05.2024)

Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC, Kostic AD, Luo C, González A, McDonald D, Haberman Y, Walters T, Baker S, Rosh J, Stephens M, Heyman M, Markowitz J, Baldassano R, Griffiths A, Sylvester F, Mack D, Kim S, Crandall W, Hyams J, Huttenhower C, Knight R, Xavier RJ (2014). The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe*, **15**, 382-392.

Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR (2021). Regulation of intestinal barrier function by microbial metabolites. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, **11**, 1463-1482.

Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PD, Verbeke K, Reid G (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **14**, 491-502.

Gibson GR, Willems A, Reading S, Collins MD (1996). Fermentation of non-digestible oligosaccharides by human colonic bacteria. *Proc. Nutr. Soc.*, **55**, 899-912.

Gill AO, Holley RA (2006). Inhibition of membrane bound ATPases of *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes* by plant oil aromatics. *Int. J. Food Microbiol.*, **111**, 170-174.

Goedert JJ, Hua X, Yu G, Shi J (2014). Diversity and composition of the adult fecal microbiome associated with history of cesarean birth or appendectomy: analysis of the American Gut Project. *EBioMedicine*, **1**, 167-172.

González-Sarrias A, Romo-Vaquero M, García-Villalba R, Cortés-Martín A, Selma MV, Espín JC (2018). The endotoxemia marker lipopolysaccharide-binding protein is reduced in overweight-obese subjects consuming pomegranate extract by modulating the gut microbiota: a randomized clinical trial. *Mol. Nutr. Food Res.*, **62**, 1800160.

Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E (2022). The microbiota–gut–brain Axis in psychiatric disorders. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 11245.

Gorlenko CL, Kiselev HY, Budanova EV, Zamyatnin Jr AA, Ikryannikova LN (2020). Plant secondary metabolites in the battle of drugs and drug-resistant bacteria: new heroes or worse clones of antibiotics?. *Antibiotics*, **9**, 170.

Göker G (2019). *Yeşil yaprak uçucularının bağırsaklardaki “iyi huylu” (kommensal) ve “kötü huylu” (patojen) bakteriler üzerine uyarıcı ve baskılayıcı etkileri.* Yüksek Lisans Tezi, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Burdur.

Graziani C, Busani L, Dionisi AM, Lucarelli C, Owczarek S, Ricci A, Mancin M, Caprioli A, Luzzi I (2008). Antimicrobial resistance in *Salmonella enterica* serovar Typhimurium from human and animal sources in Italy. *Vet. Microbiol.*, **128**, 414-418.

Greathead H (2003). Plants and plant extracts for improving animal productivity. *Proc. Nutr. Soc.*, **62**, 279-290.

Grenda T, Jarosz A, Sapala M, Grenda A, Patyra E, Kwiatek K (2023). *Clostridium perfringens*—opportunistic foodborne pathogen, its diversity and epidemiological significance. *Pathogens*, **12**, 768.

Grigoleit JS, Kullmann JS, Wolf OT, Hammes F, Wegner A, Jablonowski S, Engler H, Gizewski E, Oberbeck R, Schedlowski M (2011). Dose-dependent effects of endotoxin on neurobehavioral functions in humans. *PloS ONE*, **6**, e28330.

Grimm V, Westermann C, Riedel CU (2014). Bifidobacteria-host interactions - an update on colonisation factors. *Biomed. Res. Int.*, **2014**, 960826.

Guarner F, Malagelada JR (2003). Gut flora in health and disease. *The lancet*, **361**, 512-519.

Guilloteau P, Martin L, Eeckhaut V, Ducatelle R, Zabielski R, Van Immerseel F (2010). From the gut to the peripheral tissues: the multiple effects of butyrate. *Nutr. Res. Rev.*, **23**, 366-384.

Guo J, Duan JA, Tang Y, Li Y (2011). Sedative and anticonvulsant activities of styrax after oral and intranasal administration in mice. *Pharm. Biol.*, **49**, 1034-1038.

Guo X, Guo A, Li E (2021). Biotransformation of two citrus flavanones by lactic acid bacteria in chemical defined medium. *Bioprocess Biosyst. Eng.*, **44**, 235-246.

Gupta PD, Birdi TJ (2017). Development of botanicals to combat antibiotic resistance. *J. Ayurveda Integr. Med.*, **8**, 266-275.

Gurbuz I, Yesilada E, Demirci B, Sezik E, Demirci F, Baser KH (2013). Characterization of volatiles and anti-ulcerogenic effect of Turkish sweetgum balsam (*Styrax liquidus*). *J. Ethnopharmacol.*, **148**, 332-336.

Guzman JD (2014). Natural cinnamic acids, synthetic derivatives and hybrids with antimicrobial activity. *Molecules*, **19**, 19292-19349.

Güney R, Çınar N (2017). Anne sütü ve mikrobiyota gelişimi. *J. Biotechnol. and Strategic Health Res.*, **1**, 17-24.

Håkansson S, Källén K (2003). Caesarean section increases the risk of hospital care in childhood for asthma and gastroenteritis. *Clin. Exp. Allergy*, **33**, 757-764.

Han A, Bennett N, Ahmed B, Whelan J, Donohoe DR (2018). Butyrate decreases its own oxidation in colorectal cancer cells through inhibition of histone deacetylases. *Oncotarget*, **9**, 27280.

Hançer Aydemir D (2018). Bakteriyal biyofilmlerin biyolojik önemi ve etkili kontrol stratejileri. *T.J.L.S.*, **3**, 218-230.

Hecht G, Koutsouris A, Pothoulakis C, LaMont JT, Madara JL (1992). *Clostridium difficile* toxin B disrupts the barrier function of T84 monolayers. *Gastroenterology*, **102**, 416-423.

Helander IM, Alakomi HL, Latva-Kala K, Mattila-Sandholm T, Pol I, Smid EJ, Gorris LGM, von Wright A (1998). Characterization of the action of selected essential oil components on Gram-negative bacteria. *J. Agric. Food Chem.*, **46**, 3590-3595.

Hertli S, Zimmermann P (2022). Molecular interactions between the intestinal microbiota and the host. *Mol. Microbiol.*, **117**, 1297-1307.

Hill MJ (1997). Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur. J. Cancer Prev.*, **6**, S43-S45.

Hobson PN (1969). Rumen bacteria. In *Methods in microbiology*. Academic Press. **3**, 133-149.

Hong YH, Nishimura Y, Hishikawa D, Tsuzuki H, Miyahara H, Gotoh C, Choi KC, Feng DD, Chen C, Lee HG, Katoh K, Roh SG, Sasaki S (2005). Acetate and propionate short chain fatty acids stimulate adipogenesis via GPCR43. *Endocrinology*, **146**, 5092-5099.

Honma K, Oshima K, Takami S, Goda T (2020). Regulation of hepatic genes related to lipid metabolism and antioxidant enzymes by sodium butyrate supplementation. *Metabolism Open*, **7**, 100043.

Horn J, Mayer DE, Chen S, Mayer EA (2022). Role of diet and its effects on the gut microbiome in the pathophysiology of mental disorders. *Transl. Psychiatry*, **12**, 164.

Horning EC, Dalglish CE (1958). Association of skatole-forming bacteria in the small intestine with the malabsorption syndrome and certain anaemias. *Biochem. J.*, **70**, 13-14.

Horta BL, Gigante DP, Lima RC, Barros FC, Victora CG (2013). Birth by caesarean section and prevalence of risk factors for non-communicable diseases in young adults: a birth cohort study. *PLoS ONE*, **8**, e74301.

Hua Y, Liu R, Lu M, Guan X, Zhuang S, Tian Y, Zhang Z, Cui L (2021). Juglone regulates gut microbiota and Th17/Treg balance in DSS-induced ulcerative colitis. *Int. Immunopharmacol.*, **97**, 107683.

Imam H, Riaz Z, Sofi G (2013). Mosquito larvicidal efficacy of storax (*Liquidambar orientalis*) against *Aedes aegypti* L. larvae. *Journal of Natural Remedies*, **13**, 104-108.

Ishizaka S, Kikuchi E, Tsujii T (1993). Effects of acetate on human immune system. *Immunopharm. Immunot.*, **15**, 151-162.

Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjölund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L (2010). Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PloS ONE*, **5**, e9836.

Jan R, Asaf S, Numan M, Lubna, Kim KM (2021). Plant secondary metabolite biosynthesis and transcriptional regulation in response to biotic and abiotic stress conditions. *Agronomy*, **11**, 968.

Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN (2015). Role of the normal gut microbiota. *World J. Gastroenterol.*, **21**, 8787.

Jeong EY, Jeon JH, Kim HW, Kim MG, Lee HS (2009a). Antimicrobial activity of leptospermone and its derivatives against human intestinal bacteria. *Food Chem.*, **115**, 1401-1404.

Jeong KW, Lee JY, Kang DI, Lee JU, Shin SY, Kim Y (2009b). Screening of flavonoids as candidate antibiotics against *Enterococcus faecalis*. *J. Nat. Prod.*, **72**, 719-724.

Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK (2010). Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*, **156**, 3216-3223.

Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK (2007). Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J.*, **1**, 56-66.

Jia Y, Hong J, Li H, Hu Y, Jia L, Cai D, Zhao R (2017). Butyrate stimulates adipose lipolysis and mitochondrial oxidative phosphorylation through histone

hyperacetylation-associated β 3-adrenergic receptor activation in high-fat diet-induced obese mice. *Exp. Physiol.*, **102**, 273-281.

Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nueno-Palop C, Narbad A, Olivares M, Xaus J, Rodríguez JM (2005). Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr. Microbiol.*, **51**, 270-274.

Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM (2008). Is meconium from healthy newborns actually sterile?. *Res. Microbiol.*, **159**, 187-193.

Johansson ME, Larsson JMH, Hansson GC (2011). The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 4659-4665.

Johnson JL, Phelps CF, Cummins CS, London J, Gasser F (1980). Taxonomy of the *Lactobacillus acidophilus* group. *Int. J. Syst. Bacteriol.*, **30**, 50-68.

Johny AK, Hoagland T, Venkitanarayanan K (2010). Effect of subinhibitory concentrations of plant-derived molecules in increasing the sensitivity of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 to antibiotics. *Foodborne Pathog. Dis.*, **7**, 1165-1170.

Juge N (2012). Microbial adhesins to gastrointestinal mucus. *Trends Microbiol.*, **20**, 30-39.

Kâhya E, Tekeliye S (2015). Günlük ağacı (*Liquidambar orientalis*, sığla). *Dört Öge*, **7**, 15-22.

Kamada N, Chen GY, Inohara N, Núñez G (2013). Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nat. Immunol.*, **14**, 685-690.

Kan J, Chen C, Huo T, Xie W, Hui Y, Liu J, Jin C (2020). Polyphenolic-enriched peach peels extract regulates lipid metabolism and improves the gut microbiota composition in high fat diet-fed mice. *J. Funct. Foods*, **72**, 104082.

Kang MS, Oh JS, Kang IC, Hong, SJ, Choi CH (2008). Inhibitory effect of methyl gallate and gallic acid on oral bacteria. *J. Microbiol.*, **46**, 744-750.

Karacaoğlu Ç (2018). *Evliya Çelebi'nin Seyahatname'sinde yer alan bitki adları*. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi, Türkiyat Araştırmaları Enstitüsü Türkiyat Araştırmaları Anabilim Dalı Türkiyat Araştırmaları Yüksek Lisans Programı, Ankara.

Karami N, Martner A, Enne VI, Swerkersson S, Adlerberth I, Wold AE (2007). Transfer of an ampicillin resistance gene between two *Escherichia coli* strains in the bowel microbiota of an infant treated with antibiotics. *J. Antimicrob. Chemoth.*, **60**, 1142-1145.

Karatay E (2019). Mikrobiyota, probiyotik ve prebiyotikler. *Anadolu Güncel Tıp Derg.*, **1**, 68-71.

Kasting JF (1993). Earth's early atmosphere. *Science*, **259**, 920-926.

Kawabata K, Yoshioka Y, Terao J (2019). Role of intestinal microbiota in the bioavailability and physiological functions of dietary polyphenols. *Molecules*, **24**, 370.

Kaźmierczak-Siedlecka K, Roviello G, Catalano M, Polom K (2021). Gut microbiota modulation in the context of immune-related aspects of *Lactobacillus* spp. and *Bifidobacterium* spp. in gastrointestinal cancers. *Nutrients*, **13**, 2674.

Kelly D, Campbell JI, King TP, Grant G, Jansson EA, Coutts AG, Pettersson S, Conway S (2004). Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR- γ and RelA. *Nat. Immunol.*, **5**, 104-112.

Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G (2017). Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*, **112**, 399-412.

Keyvan E, Savaş MM (2021). Evaluation of antibacterial activities of *Stryax liquidus* on *Staphylococcus aureus* on stainless steel surface. *MAKU J. Health Sci. Inst.*, **9**, 7-11.

Khaleghi M, Kermanshahi RK, Zarkesh-Esfahani SH (2011). Effects of penicillin G on morphology and certain physiological parameters of *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356. *J. Microbiol. Biotechnol.*, **21**, 822-829.

Khan S, Jena G (2016). Sodium butyrate reduces insulin-resistance, fat accumulation and dyslipidemia in type-2 diabetic rat: A comparative study with metformin. *Chem.-Biol. Interact.*, **254**, 124-134.

Khare T, Anand U, Dey A, Assaraf YG, Chen ZS, Liu Z, Kumar V (2021). Exploring phytochemicals for combating antibiotic resistance in microbial pathogens. *Front. Pharmacol.*, **12**, 720726.

Kılınç Y, Baygar T, Saraç N, Uğur A, Karaca İ (2020). Anti-adhesion activity and physicochemical features of the surgical silk sutures coated with *Liquidambar orientalis* styrax. *T.J.C.L.*, **11**, 359-365.

Kim ER, Wu Z, Sun H, Xu Y, Mangieri LR, Xu Y, Tong Q (2015). Hypothalamic non-AgRP, non-POMC GABAergic neurons are required for postweaning feeding and NPY hyperphagia. *J. Neurosci.*, **35**, 10440-10450.

Kim J, Seo SM, Lee SG, Shin SC, Park IK (2008). Nematicidal activity of plant essential oils and components from coriander (*Coriandrum sativum*), oriental sweetgum (*Liquidambar orientalis*), and valerian (*Valeriana wallichii*) essential oils against pine wood nematode (*Bursaphelenchus xylophilus*). *J. Agric. Food Chem.*, **56**, 7316-7320.

Kim S, Covington A, Pamer EG (2017). The intestinal microbiota: antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens. *Immunol. Rev.*, **279**, 90-105.

Knaub K, Schön C, Suarez CG, Pischel I (2022). Effects of a food supplement with a wild thyme (*Thymus serpyllum* L.) extract on gut health and the microbiome in humans: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Food and Nutrition Sciences*, **13**, 931-949.

Ko HHT, Lareu RR, Dix BR, Hughes JD (2018). *In vitro* antibacterial effects of statins against bacterial pathogens causing skin infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, **37**, 1125–1135.

Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE (2011). Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 4578-4585.

Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, DiBaise JK (2012). Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr. Clin. Pract.*, **27**, 201-214.

Kristensen K, Henriksen L (2016). Cesarean section and disease associated with immune function. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **137**, 587-590.

Kubasova T, Seidlerova Z, Rychlik I (2021). Ecological adaptations of gut microbiota members and their consequences for use as a new generation of probiotics. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 5471.

Kuk S, Uyar Y, Karaca S, Yazar S (2016). Microbiota: in health and in sickness, from birth to death. *Turkiye Parazitol. Derg.*, **40**, 97-106.

Kumar Singh A, Cabral C, Kumar R, Ganguly R, Kumar Rana H, Gupta A, Rosaria Lauro M, Carbone C, Reis F, Pandey AK (2019). Beneficial effects of dietary polyphenols on gut microbiota and strategies to improve delivery efficiency. *Nutrients*, **11**, 2216.

Lacorn M, Goerke M, Claus R (2010). Inulin-coated butyrate increases ileal MCT1 expression and affects mucosal morphology in the porcine ileum by reduced apoptosis. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, **94**, 670-676.

Lampe JW, Chang JL (2007). Interindividual differences in phytochemical metabolism and disposition. *Semin. Cancer Biol.*, **17**, 347-353.

Lang S, Demir M, Martin A, Jiang LU, Zhang X, Duan YI, Gao B, Wisplinghoff H, Kasper P, Roderburg C, Tacke F, Steffen H-M, Goeser T, Abraldes JG, Tu XM, Loomba R, Stärkel P, Pride D, Fouts DE, Schnabl B (2020). Intestinal virome signature associated with severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, **159**, 1839-1852.

Larraufie P, Doré J, Lapaque N, Blottière HM (2017). TLR ligands and butyrate increase Pyy expression through two distinct but inter-regulated pathways. *Cell. Microbiol.*, **19**, e12648.

LaSarre B, Federle MJ (2013). Exploiting quorum sensing to confuse bacterial pathogens. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **77**, 73-111.

Lawley TD, Walker AW (2013). Intestinal colonization resistance. *Immunology*, **138**, 1-11.

Le Roux CW, Bloom SR (2005). Peptide YY, appetite and food intake. *P. Nutr. Soc.*, **64**, 213-216.

Lee KM, Lim J, Nam S, Yoon MY, Kwon YK, Jung BY, Park YJ, Park S, Yoon SS (2011). Inhibitory effects of broccoli extract on *Escherichia coli* O157: H7 quorum sensing and in vivo virulence. *FEMS Microbiol. Lett.*, **321**, 67-74.

Lee M, Chang EB (2021). Inflammatory bowel diseases (IBD) and the microbiome—searching the crime scene for clues. *Gastroenterology*, **160**, 524-537.

Lee YS, Kim J, Lee SG, Oh E, Shin SC, Park IK (2009). Effects of plant essential oils and components from Oriental sweetgum (*Liquidambar orientalis*) on growth and morphogenesis of three phytopathogenic fungi. *Pestic. Biochem. Phys.*, **93**, 138-143.

Lerche S, Brock B, Rungby J, Bøtker HE, Møller N, Rodell A, Bibby BM, Holst JJ, Schmitz O, Gjedde A (2008). Glucagon-like peptide-1 inhibits blood-brain glucose transfer in humans. *Diabetes*, **57**, 325-331.

Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 11070-11075.

Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI (2006). Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, **444**, 1022-1023.

Li H, Sun J, Wang F, Ding G, Chen W, Fang R, Yao Y, Pang M, Lu ZQ, Liu J (2016). Sodium butyrate exerts neuroprotective effects by restoring the blood-brain barrier in traumatic brain injury mice. *Brain Res.*, **1642**, 70-78.

Li H, Wang YJ, Wang SR, Chen OY (2017). Comments and hypotheses on the mechanism of methane against ischemia/reperfusion injury. *Med. Gas Res.*, **7**, 120-123.

Li W, Song Y, Cao YN, Zhang LL, Zhao G, Wu DT, Zou L (2022). Total saponins from quinoa bran alleviate high-fat diet-induced obesity and systemic inflammation via regulation of gut microbiota in rats. *Food Sci. Nutr.*, **10**, 3876-3889.

Lim HJ, Shin HS (2020). Antimicrobial and immunomodulatory effects of bifidobacterium strains: A review. *J. Microbiol. Biotechnol.*, **30**, 1793.

Lima ACD, Cecatti C, Fidélis MP, Adorno MAT, Sakamoto IK, Cesar TB, Sivieri K (2019). Effect of daily consumption of orange juice on the levels of blood glucose, lipids, and gut microbiota metabolites: controlled clinical trials. *J. Med. Food*, **22**, 202-210.

Lin Z, Kotler DP, Schlievert PM, Sordillo EM (2010). Staphylococcal enterocolitis: forgotten but not gone?. *Dig. Dis. Sci.*, **55**, 1200-1207.

Liu A, Garrett S, Hong W, Zhang J (2024). *Staphylococcus aureus* infections and human intestinal microbiota. *Pathogens*, **13**, 276.

Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C (2022). Functions of gut microbiota metabolites, current status and future perspectives. *Aging Dis.*, **13**, 1106.

Lopez-Romero JC, González-Ríos H, Borges A, Simões M (2015). Antibacterial effects and mode of action of selected essential oils components against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Evid.-Based Compl. Alt.*, **1**, 795435.

Louis P, Flint HJ (2009). Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol. Lett.*, **294**, 1-8.

Louis P, Hold GL, Flint HJ (2014). The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat. Rev. Microbiol.*, **12**, 661-672.

Lu C, Liu H, Shangguan W, Chen S, Zhong Q (2021a). Antibiofilm activities of the cinnamon extract against *Vibrio parahaemolyticus* and *Escherichia coli*. *Arch. Microbiol.*, **203**, 125-135.

Lu Y, Wu Y, Chen X, Yang X, Xiao H (2021b). Water extract of shepherd's purse prevents high-fructose induced-liver injury by regulating glucolipid metabolism and gut microbiota. *Food Chem.*, **342**, 128536.

Lyon WJ, Olson DG (1997). Isolation and purification of colicin ECL 12, a bacteriocin that inhibits strains of *Escherichia coli* O157: H7. *J. Food Protect.*, **60**, 1520-1528.

Ma D, Forsythe P, Bienenstock J (2004). Live *Lactobacillus reuteri* is essential for the inhibitory effect on tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 expression. *Infect. Immun.*, **72**, 5308-5314.

Ma Y, Nenkov M, Chen Y, Press AT, Kaemmerer E, Gassler N (2021). Fatty acid metabolism and acyl-CoA synthetases in the liver-gut axis. *World J. Hepatol.*, **13**, 1512.

Macfarlane GT, Gibson GR, Cummings JH (1992). Comparison of fermentation reactions in different regions of the human colon. *J. Appl. Bacteriol.*, **72**, 57-64.

Macfarlane GT, Macfarlane S (1997). Human colonic microbiota: ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. *Scand. J. Gastroentero.*, **32**, 3-9.

Macfarlane GT, Macfarlane S (2012). Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *J. AOAC Int.*, **95**, 50-60.

Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V, Ballet V, Claes K, Immerseel FV, Verbeke K, Ferrante M, Verhaegen J, Rutgeerts P, Vermeire S (2014). A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*, **63**, 1275-1283.

Macpherson AJ, Uhr T (2004). Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria. *Science*, **303**, 1662-1665.

Maes M, Kubera M, Leunis JC (2008). The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuroendocrinol. Lett.*, **29**, 117-124.

Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Pessoa S, Navarrete P, Balamurugan R (2020). The Firmicutes/Bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients?. *Nutrients*, **12**, 1474.

Magnúsdóttir S, Ravcheev D, de Crécy-Lagard V, Thiele I (2015). Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Front. Genet.*, **6**, 129714.

Mahajan RP, Patil UK, Patil SL (2007). A facile microwave assisted synthesis and antimicrobial activities of naturally occurring (E)-cinnamyl (E)-cinnamates and (E)-aryl cinnamates. *Indian J. Chem.* **46B**, 1459-1465.

Maier E, Anderson RC, Roy NC (2014). Understanding how commensal obligate anaerobic bacteria regulate immune functions in the large intestine. *Nutrients*, **7**, 45-73.

Makras L, De Vuyst L (2006). The *in vitro* inhibition of Gram-negative pathogenic bacteria by bifidobacteria is caused by the production of organic acids. *Int. Dairy J.*, **16**, 1049-1057.

Makras L, Triantafyllou V, Fayol-Messaoudi D, Adriany T, Zoumpopoulou G, Tsakalidou E, Servin A, De Vuyst L (2006). Kinetic analysis of the antibacterial activity of probiotic lactobacilli towards *Salmonella enterica* serovar Typhimurium reveals a role for lactic acid and other inhibitory compounds. *Res. Microbiol.*, **157**, 241-247.

Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, Wieczorek JB, Mądry E (2021). High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: a narrative review. *Cells*, **10**, 3164.

Malick M, Gilbert K, Daniel J, Arseneault-Breard J, Tompkins TA, Godbout R, Rousseau G (2015). Vagotomy prevents the effect of probiotics on caspase activity in

a model of postmyocardial infarction depression. *Neurogastroenterol. Motil.*, **27**, 663-671.

Mancuso G, Midiri A, Gerace E, Biondo C (2021). Bacterial antibiotic resistance: The most critical pathogens. *Pathogens*, **10**, 1310.

Manrique P, Bolduc B, Walk ST, van der Oost J, de Vos WM, Young MJ (2016). Healthy human gut phageome. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **113**, 10400-10405.

Mao S, Zhu W (2011). Effects of six flavonoid compounds addition on short-chain fatty acids production and human fecal microbial community change during *in vitro* fermentation. *Afr. J. Microbiol. Res.*, **5**, 4484-4491.

Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GD, Hirschfield GM, Hold G, Quraishi MN, Kinross J, Smidt H, Tuohy KM, Thomas LV, Zoetendal EG, Hart A (2016). The gut microbiota and host health: a new clinical frontier. *Gut*, **65**, 330-339.

Marin IA, Goertz JE, Ren T, Rich SS, Onengut-Gumuscu S, Farber E, Wu M, Overall CC, Kipnis J, Gaultier A (2017). Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Sci. Rep.*, **7**, 43859.

Marizzoni M, Provasi S, Cattaneo A, Frisoni GB (2017). Microbiota and neurodegenerative diseases. *Curr. Opin. Neurol.*, **30**, 630-638.

Marteyn B, West NP, Browning DF, Cole JA, Shaw JG, Palm F, Mounier J, Prévost MC, Sansonetti P, Tang CM (2010). Modulation of *Shigella* virulence in response to available oxygen *in vivo*. *Nature*, **465**, 355-358.

Martinez KB, Mackert JD, McIntosh MK (2017). *Chapter 18-Polyphenols and intestinal health. In Nutrition and functional foods for healthy aging* (pp. 191-210). Academic Press. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128053768000186>. (Erişim Tarihi: 21.04.2024)

Martínez Y, Más D, Betancur C, Gebeyew K, Adebawale T, Hussain T, Lan W, Ding X (2020). Role of the phytochemical compounds like modulators in gut microbiota and oxidative stress. *Curr. Pharm. Design*, **26**, 2642-2656.

Matcovitch-Natan O, Winter DR, Giladi A, Vargas Aguilar S, Spinrad A, Sarrazin S, Ben-Yehuda H, David E, González FZ, Perrin P, Keren-Shaul H, Gury M, Lara-Astaiso D, Thaiss CA, Cohen M, Halpern KB, Baruch K, Deczkowska A, Lorenzo-Vivas E, Itzkovitz S, Elinav E, Sieweke MH, Schwartz M, Amit I (2016). Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science*, **353**, aad8670.

Mehta JYOTI, Jandaik SU, Urmila S (2016). Evaluation of phytochemicals and synergistic interaction between plant extracts and antibiotics for efflux pump inhibitory activity against *Salmonella enterica* serovar Typhimurium strains. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **8**, 217-223.

Miclotte L, Van de Wiele T (2019). Food processing, gut microbiota and the globesity problem. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **60**, 1769-1782.

Miller CP, Bohnhoff M, Rifkind D (1957). The effect of an antibiotic on the susceptibility of the mouse's intestinal tract to *Salmonella* infection. *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.*, **68**, 51.

Mineo H, Hara H, Tomita F (2001). Short-chain fatty acids enhance diffusional Ca transport in the epithelium of the rat cecum and colon. *Life Sci.*, **69**, 517-526.

Momose Y, Hirayama K, Itoh K (2008a). Competition for proline between indigenous *Escherichia coli* and *E. coli* O157: H7 in gnotobiotic mice associated with infant intestinal microbiota and its contribution to the colonization resistance against *E. coli* O157: H7. *Antonie Van Leeuwenhoek*, **94**, 165-171.

Momose Y, Hirayama K, Itoh K (2008b). Effect of organic acids on inhibition of *Escherichia coli* O157: H7 colonization in gnotobiotic mice associated with infant intestinal microbiota. *Antonie Van Leeuwenhoek*, **93**, 141-149.

Mooyottu S, Flock G, Upadhyay A, Upadhyaya I, Maas K, Venkitanarayanan K (2017). Protective effect of carvacrol against gut dysbiosis and *Clostridium difficile* associated disease in a mouse model. *Front. Microbiol.*, **8**, 255995.

Mora-Flores LP, Moreno-Terrazas Casildo R, Fuentes-Cabrera J, Pérez-Vicente HA, de Anda-Jáuregui G, Neri-Torres EE (2023). The role of carbohydrate intake on the gut microbiome: a weight of evidence systematic review. *Microorganisms*, **11**, 1728.

Morais MC, de Oliveira Lima E, Perez-Castillo Y, de Sousa DP (2023). Synthetic cinnamides and cinnamates: antimicrobial activity, mechanism of action, and in silico study. *Molecules*, **28**, 1918.

Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Pérez-Martínez P, Andrés-Lacueva C, Cardona F, Tinahones F, Queipo-Ortuño MI (2016). Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food Funct.*, **7**, 1775-1787.

Motta JP, Wallace JL, Buret AG, Deraison C, Vergnolle N (2021). Gastrointestinal biofilms in health and disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **18**, 314-334.

Moukhles A, Ellaghdach A, Driss AB, El Amrani MA, Aghmiz A, Mansour AI (2022). Chemical profile and *in vitro* antibacterial potential of essential oils and hydrolat extracts from aerial parts of three wild species of Moroccan Thymus. *Sci. Afr.*, **18**, e01434.

Moura MC, Napoleão TH, Paiva PM, Coelho LCBB (2017). Bacterial biofilms: the structure, development and potential of plant compounds for alternative control. *Advances in medicine and biology*, **122**, 1-34.

Mourenza Á, Gil JA, Mateos LM, Letek M (2020). Oxidative stress-generating antimicrobials, a novel strategy to overcome antibacterial resistance. *Antioxidants*, **9**, 361.

Musch MW, Bookstein C, Xie Y, Sellin JH, Chang EB (2001). SCFA increase intestinal Na absorption by induction of NHE3 in rat colon and human intestinal C2/bbe cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **280**, G687-G693.

Muscroft T, Burdon D, Youngs D, Keighley MB (1981). Cimetidine is unlikely to increase formation of intragastric N-nitroso-compounds in patients taking a normal diet. *The Lancet*, **317**, 408-410.

Mutic AD, Jordan S, Edwards SM, Ferranti EP, Thul TA, Yang I (2017). The postpartum maternal and newborn microbiomes. *MCN Am. J. Matern. Child. Nur.*, **42**, 326-331.

Mutlu D, Gunal B, Secme M, Bozbeyoglu KNN, Abban MG, Mercan DN, Semiz G, Fenkci SM, Arslan S (2024). Biological activities of *Liquidambar orientalis*: antibiofilm, cytotoxicity, apoptosis, and miRNA expressions. *Bot. Serb.*, **48**, 17-26.

Mutuyemungu E, Singh M, Liu S, Rose DJ (2023). Intestinal gas production by the gut microbiota: A review. *J. Funct. Foods*, **100**, 105367.

Narbad A, Rossiter JT (2018). Gut glucosinolate metabolism and isothiocyanate production. *Mol. Nutr. Food Res.*, **62**, 1700991.

Nardone G, Compare D (2015). The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases?. *United Eur. Gastroent.*, **3**, 255-260.

Nazzaro F, Fratianni F, De Martino L, Coppola R, De Feo V (2013). Effect of essential oils on pathogenic bacteria. *Pharmaceuticals*, **6**, 1451-1474.

Ng KM, Ferreyra JA, Higginbottom SK, Lynch JB, Kashyap PC, Gopinath S, Naidu N, Choudhury B, Weimer BC, Monack DM, Sonnenburg JL (2013). Microbiota-liberated host sugars facilitate post-antibiotic expansion of enteric pathogens. *Nature*, **502**, 96-99.

Niaz F, Faheem M, Khattak M, Khawaja IA, Ahn MJ, Sarker U, Jamal SB, Ullah R, Khalil AAK (2022). Antibacterial and antibiofilm activity of Juglone derivatives against *Enterococcus faecalis*: an *in silico* and *in vitro* approach. *Biomed Res. Int.*, **2022**, 6197375.

Nishino K, Nishida A, Inoue R, Kawada Y, Ohno M, Sakai S, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Kawahara M, Naito Y, Andoh A (2018). Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.*, **53**, 95-106.

Nogal A, Valdes AM, Menni C (2021). The role of short-chain fatty acids in the interplay between gut microbiota and diet in cardio-metabolic health. *Gut microbes*, **13**, 1897212.

Nordgaard I, Hansen BS, Mortensen PB (1996). Importance of colonic support for energy absorption as small-bowel failure proceeds. *Am. J. Clin. Nutr.*, **64**, 222-231.

Nutman AP, Bennett VC, Friend CR, Van Kranendonk MJ, Chivas AR (2016). Rapid emergence of life shown by discovery of 3,700-million-year-old microbial structures. *Nature*, **537**, 535-538.

O'Hara AM, Shanahan F (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep.*, **7**, 688-693.

Okii K, Hiyama E, Takesue Y, Kodaira M, Sueda T, Yokoyama T (2006). Molecular epidemiology of enteritis-causing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Hosp. Infect.*, **62**, 37-43.

Olthof MR, Hollman PC, Buijsman MN, Van Amelsvoort JM, Katan MB (2003). Chlorogenic acid, quercetin-3-rutinoside and black tea phenols are extensively metabolized in humans. *J. Nutr.*, **133**, 1806-1814.

Onaran A (2018). Endemik anadolu sığla ağacı (*Liquidambar orientalis* mill.) bitki ekstraktlarının bazı bitki patojeni funguslara karşı antifungal etkilerinin belirlenmesi. *G.U.F.B.E.D.*, **8**, 202-208.

Ortega MA, Alvarez-Mon MA, García-Montero C, Fraile-Martínez O, Guijarro LG, Lahera G, Monserrat J, Valls P, Mora F, Rodríguez-Jiménez R, Quintero J, Álvarez-Mon M (2022). Gut microbiota metabolites in major depressive disorder—Deep insights into their pathophysiological role and potential translational applications. *Metabolites*, **12**, 50.

Ostojic SM (2018). Inadequate production of H₂ by gut microbiota and Parkinson disease. *Trends Endocrinol. Metab.*, **29**, 286-288.

Ostrander CM, Johnson AC, Anbar AD (2021). Earth's first redox revolution. *Annu. Rev. Earth Pl. Sc.*, **49**, 337-366.

O'Sullivan A, Farver M, Smilowitz JT (2015). The influence of early infant-feeding practices on the intestinal microbiome and body composition in infants. *Nutr. Metab. Insights*, **8**, 87-87.

Ott SJ, Kühbacher T, Musfeldt M, Rosenstiel P, Hellmig S, Rehman A, Drews O, Weichert W, Timmis KN, Schreiber S (2008). Fungi and inflammatory bowel diseases: alterations of composition and diversity. *Scand. J. Gastroentero.*, **43**, 831-841.

Özcan Aykol ŞMÖ, Doğanay D (2022). Antibacterial effect of *Liquidambar orientalis* Miller resin on nosocomial infection agents. *Int. J. Basic Clin. Stud.*, **11**, 58-66.

Pappolla MA, Perry G, Fang X, Zagorski M, Sambamurti K, Poeggeler B (2021). Indoles as essential mediators in the gut-brain axis. Their role in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.*, **156**, 105403.

Park SY, Kim YD, Kim MS, Kim KT, Kim JY (2023). Cinnamon (*Cinnamomum cassia*) water extract improves diarrhea symptoms by changing the gut environment: a randomized controlled trial. *Food Funct.*, **14**, 1520-1529.

Parrish CR, DiBaise JK (2017). Managing the adult patient with short bowel syndrome. *Gastroenterol. Hepatol. (N Y)*, **13**, 600.

Patra AK, Saxena J (2011). Exploitation of dietary tannins to improve rumen metabolism and ruminant nutrition. *J. Sci. Food Agric.*, **91**, 24-37.

Peng L, Li ZR, Green RS, Holzman IR, Lin J (2009). Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *J. Nutr.*, **139**, 1619–1625.

Pérez-Hernández EG, Delgado-Coello B, Luna-Reyes I, Mas-Oliva J (2021). New insights into lipopolysaccharide inactivation mechanisms in sepsis. *Biomed. Pharmacother.*, **141**, 111890.

Petrescu RV, Petrescu FIT (2022). Stromatolites-A life form that has witnessed the entire evolution of our planet. *I.J.M. & P.*, **13**, 1-36.

Polat A, Ontario K (2016). Yerküre üzerindeki yaşamın kökenine ve evrimine jeolojik bir bakış açısı. *Mavi Gezegen*, **21**, 3-15.

Portune KJ, Beaumont M, Davila AM, Tomé D, Blachier F, Sanz Y (2016). Gut microbiota role in dietary protein metabolism and health-related outcomes: the two sides of the coin. *Trends Food Sci. Tech.*, **57**, 213-232.

Puchalska P, Crawford PA (2017). Multi-dimensional roles of ketone bodies in fuel metabolism, signaling, and therapeutics. *Cell. Metab.*, **25**, 262-284.

Putala H, Salusjärvi T, Nordström M, Saarinen M, Ouwehand AC, Hansen EB, Rautonen N (2008). Effect of four probiotic strains and *Escherichia coli* O157: H7 on tight junction integrity and cyclo-oxygenase expression. *Res. Microbiol.*, **159**, 692-698.

Qadri F, Svennerholm AM, Faruque ASG, Sack RB (2005). Enterotoxigenic *Escherichia coli* in developing countries: epidemiology, microbiology, clinical features, treatment, and prevention. *Clin. Microbiol. Rev.*, **18**, 465-483.

Qian W, Wang W, Zhang J, Wang T, Liu M, Yang M, Sun Z, Li X, Li, Y. (2020a). Antimicrobial and antibiofilm activities of ursolic acid against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *J. Antibiot.*, **73**, 382-391.

Qian W, Yang M, Wang T, Sun Z, Liu M, Zhang J, Zeng Q, Cai C, Li Y (2020b). Antibacterial mechanism of vanillic acid on physiological, morphological, and biofilm properties of carbapenem-resistant *Enterobacter hormaechei*. *J. Food Prot.*, **83**, 576-583.

Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, Consortium M, Bork P, Ehrlich SD, Wang J (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, **464**, 59-65.

Qin X, Yang M, Cai H, Liu Y, Gorris L, Aslam MZ, Jia K, Sun T, Wang X, Dong Q (2022). Antibiotic resistance of *Salmonella* Typhimurium monophasic variant 1, 4,[5], 12: i:-in China: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*, **11**, 532.

Rajilić-Stojanović M, De Vos WM (2014). The first 1000 cultured species of the human gastrointestinal microbiota. *FEMS Microbiol. Rev.*, **38**, 996-1047.

Randhawa HK, Hundal KK, Ahirrao PN, Jachak SM, Nandanwar HS (2016). Efflux pump inhibitory activity of flavonoids isolated from *Alpinia calcarata* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biologia*, **71**, 484-493.

Rasko DA, Sperandio V (2010). Anti-virulence strategies to combat bacteria-mediated disease. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **9**, 117-128.

Rawlings ND, Barrett AJ, Thomas PD, Huang X, Bateman A, Finn RD (2018). The MEROPS database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors in 2017 and a comparison with peptidases in the PANTHER database. *Nucleic Acids Res.*, **46**, D624-D632.

Rayes Kamel A, Selim A, Mohammed S, Al Sayed Abdel Ghaffar DNAL, Mohammad A, Batoul N (2022). Chemical, nutritional analysis, quality of essential oil of *Eruca sativa* and it s potential antimicrobial activity. *التربية وبحوث دراسات مجلة النوعية*, **8**, 804-832. https://jsezu.journals.ekb.eg/article_280806.html

Renz-Polster H, David MR, Buist AS, Vollmer WM, O'connor EA, Frazier EA, Wall MA (2005). Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood. *Clin. Exp. Allergy*, **35**, 1466-1472.

Rhoades DF (1977). Integrated antiherbivore, antidesiccant and ultraviolet screening properties of creosotebush resin. *Biochem. Syst. Ecol.*, **5**, 281-290.

Riccio P, Rossano R (2020). The human gut microbiota is neither an organ nor a commensal. *FEBS Lett.*, **594**, 3262-3271.

Rivera-Chávez F, Zhang LF, Faber F, Lopez CA, Byndloss MX, Olsan EE, Xu G, Velazquez EM, Lebrilla CB, Winter SE, Bäumlér AJ (2016). Depletion of butyrate-producing Clostridia from the gut microbiota drives an aerobic luminal expansion of *Salmonella*. *Cell Host Microbe*, **19**, 443-454.

Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F, De Vuyst L (2016). Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Front. Microbiol.*, **7**, 979.

Roediger WE (1980). Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut*, **21**, 793-798.

Roediger WEW, Kapaniris O, Millard S (1992). Lipogenesis from n-butyrate in colonocytes: Action of reducing agent and S-aminosalicylic acid with relevance to ulcerative colitis. *Mol. Cell. Biochem.*, **116**, 113-118.

Romo-Vaquero M, García-Villalba R, González-Sarrias A, Beltrán D, Tomás-Barberán FA, Espín JC, Selma MV (2015). Interindividual variability in the human metabolism of ellagic acid: Contribution of *Gordonibacter* to urolithin production. *J. Funct. Foods*, **17**, 785-791.

Rondas D, D'Hertog W, Overbergh L, Mathieu C (2013). Glucagon-like peptide-1: modulator of β -cell dysfunction and death. *Diabetes. Obes. Metab.*, **15**, 185-192.

Rosato A, Sblano S, Salvagno L, Carocci A, Clodoveo ML, Corbo F, Fracchiolla G (2020). Anti-biofilm inhibitory synergistic effects of combinations of essential oils and antibiotics. *Antibiotics*, **9**, 637.

Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur. J. Nutr.*, **57**, 1-24.

Sağdıç O, Özkan G, Özcan M, Özçelik S (2005). A Study on inhibitory effects of siğla tree (*Liquidambar orientalis* Mill. var. *orientalis*) storax against several bacteria. *Phytother. Res.*, **19**, 549-551.

Saitoh Y, Suzuki H, Tani K, Nishikawa K, Irie K, Ogura Y, Tamura A, Tsukita S, Fujiyoshi Y (2015). Structural insight into tight junction disassembly by *Clostridium perfringens* enterotoxin. *Science*, **347**, 775-778.

Salman T, Varol U, Yıldız İ, Küçükzeybek Y, Alacacioğlu A (2015). Mikrobiyota ve kanser. *Acta Oncol. Tur.*, **48**, 73-78.

Santhiravel S, Bekhit AEDA, Mendis E, Jacobs JL, Dunshea FR, Rajapakse N, Ponnampalam EN (2022). The impact of plant phytochemicals on the gut microbiota of humans for a balanced life. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**, 8124.

Satokari R, Grönroos T, Laitinen K, Salminen S, Isolauri E (2009). *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* DNA in the human placenta. *Lett. Appl. Microbiol.*, **48**, 8-12.

Schloss PD, Handelsman J (2004). Status of the microbial census. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **68**, 686-691.

Schneider H, Schwiertz A, Collins MD, Blaut M (1999). Anaerobic transformation of quercetin-3-glucoside by bacteria from the human intestinal tract. *Arch. Microbiol.*, **171**, 81-91.

Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiol. Rev.*, **90**, 859-904.

Selim S, Alfy SE, Al-Ruwaili M, Abdo A, Jaouni SA (2012). Susceptibility of imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* to flavonoid glycosides of date palm (*Phoenix dactylifera* L.) tamar growing in Al Madinah, Saudi Arabia. *Afr. J. Biotechnol.*, **11**, 416-422.

Semeniuc CA, Pop CR, Rotar AM (2017). Antibacterial activity and interactions of plant essential oil combinations against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *J. Food Drug Anal.*, **25**, 403-408.

Seong E, Bose S, Han SY, Song EJ, Lee M, Nam YD, Kim H (2021). Positive influence of gut microbiota on the effects of Korean red ginseng in metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *EPMA J.*, **12**, 177-197.

Shanahan F (2005). Physiological basis for novel drug therapies used to treat the inflammatory bowel diseases I. Pathophysiological basis and prospects for probiotic therapy in inflammatory bowel disease. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **288**, G417-G421.

Shimada Y, Kinoshita M, Harada K, Mizutani M, Masahata K, Kayama H, Takeda K (2013). Commensal bacteria-dependent indole production enhances epithelial barrier function in the colon. *PloS ONE*, **8**, e80604.

Sicard JF, Le Bihan G, Vogeleer P, Jacques M, Harel J (2017). Interactions of intestinal bacteria with components of the intestinal mucus. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **7**, 387.

Silva CG, Yudice EDC, Campini PAL, Rosa DS (2021). The performance evaluation of Eugenol and Linalool microencapsulated by PLA on their activities against pathogenic bacteria. *Mater. Today Chem.*, **21**, 100493.

Singh DP, Khare P, Zhu J, Kondepudi KK, Singh J, Baboota RK, Boparai RK, Khardori R, Chopra K, Bishnoi M (2016). A novel co-biotic-based preventive approach against high-fat diet-induced adiposity, nonalcoholic fatty liver and gut derangement in mice. *Int. J. Obes.*, **40**, 487-496.

Slover CM, Danziger L (2008). Lactobacillus: a review. *Clin. Microbiol. Newsl.*, **30**, 23-27.

Smaill FM, Grivell RM (2014). Antibiotic prophylaxis versus no prophylaxis for preventing infection after cesarean section. *Cochrane Db. Syst. Rev.*, **10**.

Smith AH, Zoetendal E, Mackie RI (2005). Bacterial mechanisms to overcome inhibitory effects of dietary tannins. *Microb. Ecol.*, **50**, 197-205.

Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-y M, Glickman JN, Garrett WS (2013). The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science*, **341**, 569-573.

Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, Cohen D, Liguori G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Langella P, Skurnik D, Richard ML, Beaugerie L (2017). Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*, **66**, 1039-1048.

Soliman GA (2019). Dietary fiber, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Nutrients*, **11**, 1155.

Solís C, Becerra J, Flores C, Robledo J, Silva M (2004). Antibacterial and antifungal terpenes from *Pilgerodendron uviferum* (D. Don) Florin. *J. Chil. Chem. Soc.*, **49**, 157-161.

Song X, Wang W, Ding S, Liu X, Wang Y, Ma H (2021). Puerarin ameliorates depression-like behaviors of with chronic unpredictable mild stress mice by remodeling their gut microbiota. *J. Affect. Disorders*, **290**, 353-363.

Soty M, Gautier-Stein A, Rajas F, Mithieux G (2017). Gut-brain glucose signaling in energy homeostasis. *Cell Metab.*, **25**, 1231-1242.

Sova M (2012). Antioxidant and antimicrobial activities of cinnamic acid derivatives. *Mini-Rev. Med. Chem.*, **12**, 749-767.

Stewart V (1988). Nitrate respiration in relation to facultative metabolism in enterobacteria. *Microbiol. Rev.*, **52**, 190-232.

Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B (2020). The influence of probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*, **8**, 1715.

Suzek H, Celik I, Dogan A, Yildirim S (2015). Protective effect and antioxidant role of sweetgum (*Liquidambar orientalis*) oil against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Pharm. Biol.*, **54**, 451-457.

Sümerkan B, Gökahmetoğlu S (1998). MIC, MBC Testleri, Rutindeki Önemi ve Uygulamaları. *Flora*, **3**, 91-95.

Şengün D, Karaca İ, Öztürk H (2023). Antioxidant effects of styrax liquidus on DMBA-exposed rat tongue tissues. *Meandros Med. Dent. J.*, **4**, 303-308.

Taleb S (2019). Tryptophan dietary impacts gut barrier and metabolic diseases. *Front. Immunol.*, **10**, 467946.

Talebi Bezmin Abadi A, Rizvanov AA, Haertlé T, Blatt NL (2019). World Health Organization report: current crisis of antibiotic resistance. *BioNanoSci.*, **9**, 778-788.

Tang J (2023). High-sugar diet affects immunity and metabolism by affecting gut microbiota. *Highl. Sci. Eng. Technol.*, **66**, 47-54.

Tapısız ÖL, Altınbas SK (2020). Mikroorganizmalar mavi gezegende bizden çok önce vardı: Pandemiler tarihi. *Turk J. Womens Health Neonatol.*, **2**, 53-69.

Tawata S, Taira S, Kobamoto N, Zhu J, Ishihara M, Toyama S (1996). Synthesis and antifungal activity of cinnamic acid esters. *Biosci. Biotech. Biochem.*, **60**, 909-910.

Theilmann MC, Goh YJ, Nielsen KF, Klaenhammer TR, Barrangou R, Abou Hachem M (2017). *Lactobacillus acidophilus* metabolizes dietary plant glucosides and externalizes their bioactive phytochemicals. *mBio*, **8**, 10-1128.

Thorn RMS, Greenman J (2012). Microbial volatile compounds in health and disease conditions. *J. Breath Res.*, **6**, 024001.

Thursby E, Juge N (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochem. J.*, **474**, 1823-1836.

Tierney BT, Yang Z, Lubner JM, Beaudin M, Wibowo MC, Baek C, Mehlenbacher E, Patel CJ, Kostic A D (2019). The landscape of genetic content in the gut and oral human microbiome. *Cell Host Microbe*, **26**, 283-295.

Topal U, Sasaki M, Goto M, Otles S (2008). Chemical compositions and antioxidant properties of essential oils from nine species of Turkish plants obtained by supercritical carbon dioxide extraction and steam distillation. *Int. J. Food Sci. Nutr.*, **59**, 619-634.

Tzounis X, Vulevic J, Kuhnle GGC, George T, Leonczak J, Gibson GR, Kwik-Uribe C, Spencer JPE (2008). Flavanol monomer-induced changes to the human faecal microflora. *Brit. J. Nutr.*, **99**, 782-792.

Ultee A, Kets EPW, Smid EJ (1999). Mechanisms of action of carvacrol on the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. *Appl. Environ. Microbiol.*, **65**, 4606-4610.

Urgancı Ü, Işık F (2022). The protective effects of dietary polyphenols on Alzheimer's disease. *Anal. Tech. Szeged*. **16**, 14-26.

Ustaoglu B (2019). *Endemik anadolu sıgla ağacı (Liquidambar orientalis Mill.) ekstraktlarının ve yağının antikanser, DNA koruma ve antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi*. Yüksek Lisans Tezi. Kastamonu Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kastamonu.

Ürker O, Yalçın S (2011). Köyceğiz'de biterse Dünya'da da biter sıgla ormanı. *Tübitak Bilim ve Teknik Dergisi*, **4**, 58-61.

Vaiserman A, Romanenko M, Piven L, Moseiko V, Lushchak O, Kryzhanovska N, Guryanov V, Koliada, A. (2020). Differences in the gut Firmicutes to Bacteroidetes ratio across age groups in healthy Ukrainian population. *BMC Microbiol.*, **20**, 1-8.

Vaishnava S, Behrendt CL, Ismail AS, Eckmann L, Hooper LV (2008). Paneth cells directly sense gut commensals and maintain homeostasis at the intestinal host-microbial interface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 20858-20863.

Valladares R, Bojilova L, Potts AH, Cameron E, Gardner C, Lorca G, Gonzalez CF (2013). *Lactobacillus johnsonii* inhibits indoleamine 2, 3-dioxygenase and alters tryptophan metabolite levels in BioBreeding rats. *FASEB J.*, **27**, 1711-1720.

Vallianou N, Christodoulatos GS, Karampela I, Tsilingiris D, Magkos F, Stratigou, T, Kounatidis D, Dalamaga M (2021). Understanding the role of the gut microbiome and microbial metabolites in non-alcoholic fatty liver disease: current evidence and perspectives. *Biomolecules*, **12**, 56.

van Den Hoek AM, Heijboer AC, Corssmit EP, Voshol PJ, Romijn JA, Havekes LM, Pijl H (2004). PYY3-36 reinforces insulin action on glucose disposal in mice fed a high-fat diet. *Diabetes*, **53**, 1949-1952.

van den Hoek AM, Heijboer AC, Voshol PJ, Havekes LM, Romijn JA, Corssmit EP, Pijl H (2007). Chronic PYY3-36 treatment promotes fat oxidation and ameliorates insulin resistance in C57BL6 mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **292**, E238-E245.

van der Hee B, Wells JM (2021). Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids. *Trends Microbiol.*, **29**, 700-712.

van Schaik W (2015). The human gut resistome. *Phil. Trans. R. Soc. B*, **370**, 20140087.

Varim P, Vatan MB, Varim C (2017). Cardiovascular diseases and microbiota. *J. Biotechnol. and Strategic Health Res.*, **1**, 141-147.

Venter CS, Vorster HH, Cummings JH (1990). Effects of dietary propionate on carbohydrate and lipid metabolism in healthy volunteers. *Am. J. Gastroenterol.*, **85**.

Vijay N, Morris ME (2014). Role of monocarboxylate transporters in drug delivery to the brain. *Curr. Pharm. Des.*, **20**, 1487-1498.

Visek WJ (1972). Effects of urea hydrolysis on cell life-span and metabolism.

Visek WJ (1978). Diet and cell growth modulation by ammonia. *Am. J. Clin. Nutr.*, **31**, 216-220.

Walasek-Janusz M, Grzegorzczak A, Zalewski D, Malm A, Gajcy S, Gruszecki R (2022). Variation in the antimicrobial activity of essential oils from cultivars of *Lavandula angustifolia* and *L. × intermedia*. *Agronomy*, **12**, 2955.

Walker AW, Duncan SH, McWilliam Leitch EC, Child MW, Flint HJ (2005). pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl. Environ. Microbiol.*, **71**, 3692-3700.

Wan Y, Wang X, Yang L, Li Q, Zheng X, Bai T, Wang X (2023). Antibacterial activity of Juglone revealed in a wound model of *Staphylococcus aureus* infection. *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 3931.

Wang K, Kong L, Wen X, Li M, Su S, Ni Y, Gu J (2023). The Positive Effect of 6-Gingerol on High-Fat Diet and Streptozotocin-Induced Prediabetic Mice: Potential Pathways and Underlying Mechanisms. *Nutrients*, **15**, 824.

Wang L, Wang S, Zhang Q, He C, Fu C, Wei Q (2022a). The role of the gut microbiota in health and cardiovascular diseases. *Mol. Biomed.*, **3**, 30.

Wang X, Shen Y, Thakur K, Han J, Zhang JG, Hu F, Wei ZJ (2020). Antibacterial activity and mechanism of ginger essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, **25**, 3955.

Wang Y, Shou JW, Li XY, Zhao ZX, Fu J, He CY, Feng R, Ma C, Wen BY, Guo F, Yang XY, Han YX, Wang LL, Tong Q, You XF, Lin Y, Kong WJ, Si SY, Jiang JD (2017). Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism. *Metabolism*, **70**, 72-84.

Wang Y, Zhang Y, Hou M, Han W (2022b). Anti-fatigue activity of parsley (*Petroselinum crispum*) flavonoids via regulation of oxidative stress and gut microbiota in mice. *J. Funct. Foods*, **89**, 104963.

Weber FL, Banwell JG, Fresard KM, Cummings JH (1987). Nitrogen in fecal bacterial, fiber, and soluble fractions of patients with cirrhosis: effects of lactulose and lactulose plus neomycin. *J. Lab. Clin. Med.*, **110**, 259-263.

Whisner CM, Castillo LF (2018). Prebiotics, bone and mineral metabolism. *Calcif. Tissue Int.*, **102**, 443-479.

Wiese M, Bashmakov Y, Chalyk N, Nielsen DS, Krych Ł, Kot W, Klochkov V, Pristensky D, Bandaletova T, Chernyshova M, Kyle N, Petyaev I (2019). Prebiotic effect of lycopene and dark chocolate on gut microbiome with systemic changes in liver metabolism, skeletal muscles and skin in moderately obese persons. *Biomed Res. Int.*, **2019**, 4625279.

Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G (2009). Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 3698-3703.

Willemsen LE, Koetsier MA, van Deventer SJ, van Tol EA (2003). Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through differential effects on prostaglandin E1 and E2 production by intestinal myofibroblasts. *Gut*, **52**, 1442-1447.

Wilson KH, Perini F (1988). Role of competition for nutrients in suppression of *Clostridium difficile* by the colonic microflora *Infect. Immun.*, **56**, 2610-2614.

Winter J, Moore LH, Dovell JVR, Bokkensheuer VD (1989). C-ring cleavage of flavonoids by human intestinal bacteria. *Appl. Environ. Microbiol.*, **55**, 1203-1208

Wirthensohn K, Rechkemmer G, Bouley V, Schmidt A, Engelhardt Wv (1981). Metabolism of volatile fatty acids in the colon wall of the guinea-pig and its possible influence on sodium transport. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, **382R**, 53.

Woodmansey EJ, McMurdo ME, Macfarlane GT, Macfarlane S (2004). Comparison of compositions and metabolic activities of fecal microbiotas in young adults and in antibiotic-treated and non-antibiotic-treated elderly subjects. *Appl. Environ. Microbiol.*, **70**, 6113-6122.

World Health Organization (2019). *Ten Threats to Global Health in 2019*. <https://www.who.int/emergencies/tenthreats-to-global-health-in-2019> (Erişim Tarihi: 21.05.2024).

Wu M, Wu Y, Deng B, Li J, Cao H, Qu Y, Qian X, Zhong G (2016). Isoliquiritigenin decreases the incidence of colitis-associated colorectal cancer by modulating the intestinal microbiota. *Oncotarget*, **7**, 85318.

Wu T, Gao Y, Hao J, Yin J, Li W, Geng J, Liu R, Sui W, Zhang M (2019). Lycopene, amaranth, and sorghum red pigments counteract obesity and modulate the gut microbiota in high-fat diet fed C57BL/6 mice. *J. Funct. Foods*, **60**, 103437.

Wu WM, Yang YS, Peng LH (2014). Microbiota in the stomach: new insights. *J. Dig. Dis.*, **15**, 54-61.

Xiao L, Zhao F (2023). Microbial transmission, colonisation and succession: from pregnancy to infancy. *Gut*, **72**, 772-786.

Xie Y, Chen J, Xiao A, Liu L (2017). Antibacterial activity of polyphenols: Structure-activity relationship and influence of hyperglycemic condition. *Molecules*, **22**, 1913.

Xu J, Chen HB, Li SL (2017). Understanding the molecular mechanisms of the interplay between herbal medicines and gut microbiota. *Med. Res. Rev.*, **37**, 1140-1185.

Yadav H, Lee JH, Lloyd J, Walter P, Rane SG (2013). Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J. Biol. Chem.*, **288**, 25088-25097.

Yadav MK, Chae SW, Im GJ, Chung JW, Song JJ (2015). Eugenol: a phyto-compound effective against methicillin-resistant and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* clinical strain biofilms. *PLoS ONE*, **10**, e0119564.

Yağcı T, Gurbanov R, Kabaoğlu U (2021). *Rodent Türlerinde Bağırsak Mikrobiyotası'nın Moleküler Tanımlama Teknikleri ile Belirlenecek Hayvanlarda*

Ekolojik ve Tıbbi Özelliklerin Araştırılması. Bilimsel Araştırma Projesi Sonuç Raporu, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Bilecik.

Yan F, Li N, Shi J, Li H, Yue Y, Jiao W, Wang N, Song Y, Huo G, Li, B. (2019). *Lactobacillus acidophilus* alleviates type 2 diabetes by regulating hepatic glucose, lipid metabolism and gut microbiota in mice. *Food Funct.*, **10**, 5804-5815.

Yan Y, Peng Y, Tang J, Mi J, Lu LU., Li X, Ran L, Zeng X, Cao Y (2018). Effects of anthocyanins from the fruit of *Lycium ruthenicum* Murray on intestinal microbiota. *J. Funct. Foods*, **48**, 533-541.

Yang I, Nell S, Suerbaum S (2013). Survival in hostile territory: the microbiota of the stomach. *FEMS Microbiol. Rev.*, **37**, 736-761.

Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, Nagler CR, Ismagilov RF, Mazmanian SK, Hsiao EY (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, **161**, 264-276.

Yesli K, Crayn D, Ritmejerlyt  E, Wangchuk P (2022). Plant secondary metabolites produced in response to abiotic stresses has potential application in pharmaceutical product development. *Molecules*, **27**, 313.

Ynag Guang YG, Bao XiaoWei BX, Chen Yong CY, Wu Ying WY, Ma JingJing MJ (2018). Antibacterial activities of six phenolic compounds and juglone *in vitro*. *Chinese Journal of Animal Nutrition*, **30**, 3710-3719.

Yokoyama MT, Tabori C, Miller ER, Hogberg MG (1982). The effects of antibiotics in the weanling pig diet on growth and the excretion of volatile phenolic and aromatic bacterial metabolites. *Am. J. Clin. Nutr.*, **35**, 1417-1424.

Yoshida H, Ishii M, Akagawa M (2019). Propionate suppresses hepatic gluconeogenesis via GPR43/AMPK signaling pathway. *Arch. Biochem. Biophys.*, **672**, 108057.

Younes H, Coudray C, Bellanger J, Demigné C, Rayssiguier Y, R m sy C (2001). Effects of two fermentable carbohydrates (inulin and resistant starch) and their combination on calcium and magnesium balance in rats. *Br. J. Nutr.*, **86**, 479-485.

Yörümez G (2017). *Kolon bakterileri ve fizyolojik g revleri*. Yüksek Lisans Semineri. Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Burdur.

Yuhan R, Koutsouris A, Savkovic SD, Hecht G (1997). Enteropathogenic *Escherichia coli*-induced myosin light chain phosphorylation alters intestinal epithelial permeability. *Gastroenterology*, **113**, 1873-1882.

Zarepour M, Bhullar K, Montero M, Ma C, Huang T, Velcich A, Xia L, Vallance BA (2013). The mucin Muc2 limits pathogen burdens and epithelial barrier dysfunction during *Salmonella enterica* serovar Typhimurium colitis. *Infect. Immun.*, **81**, 3672-3683.

Zeng M, Hodges JK, Pokala A, Khalafi M, Sasaki GY, Pierson J, Cao S, Brock G, Yu Z, Zhu J, Vodovotz Y, Bruno RS (2024). A green tea extract confection decreases circulating endotoxin and fasting glucose by improving gut barrier function but without affecting systemic inflammation: a double-blind, placebo-controlled randomized trial in healthy adults and adults with metabolic syndrome. *Nutr. Res.*, **124**, 94-110.

Zhang YW, Kong XY, Wang JH, Du GH (2018). *Vinblastine and vincristine. In Natural Small Molecule Drugs from Plants* (pp. 551-557). Springer, Singapore. Retrieved from https://doi.org/10.1007/978-981-10-8022-7_91. (Erişim Tarihi: 22.04.2024)

Zhou L, Zhang M, Wang Y, Dorfman RG, Liu H, Yu T, Chen X, Tang D, Xu L, Yin Y, Pan Y, Zhou Q, Zhou Y, Yu C (2018). *Faecalibacterium prausnitzii* produces butyrate to maintain Th17/Treg balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1. *Inflamm. Bowel Dis.*, **24**, 1926-1940.

Zhou Z, He W, Tian H, Zhan P, Liu J (2023). Thyme (*Thymus vulgaris* L.) polyphenols ameliorate DSS-induced ulcerative colitis of mice by mitigating intestinal barrier damage, regulating gut microbiota, and suppressing TLR4/NF- κ B-NLRP3 inflammasome pathways. *Food Funct.*, **14**, 1113-1132.

Zivkovic AM, German JB, Lebrilla CB, Mills DA (2011). Human milk glycomiome and its impact on the infant gastrointestinal microbiota. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 4653-4658.

Zmantar T, Miladi H, Kouidhi B, Chaabouni Y, Slama RB, Bakhrouf A, Mahdouani K, Chaieb, K. (2016). Use of juglone as antibacterial and potential efflux pump inhibitors in *Staphylococcus aureus* isolated from the oral cavity. *Microb. Pathogenesis*, **101**, 44-49.

Zoetendal EG, von Wright A, Vilpponen-Salmela T, Ben-Amor K, Akkermans AD, de Vos WM (2002). Mucosa-associated bacteria in the human gastrointestinal tract are uniformly distributed along the colon and differ from the community recovered from feces. *Appl. Environ. Microbiol.*, **68**, 3401-3407.

