



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN FARELERDE TARHANANIN SERUM LİPİT PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİ

Efsane YAVUZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ

Gaziantep
2020



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN FARELERDE TARHANANIN SERUM LİPİT PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİ

Efsane YAVUZ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ

Gaziantep
2020

BEYAN

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

03.06.2020

Efsane YAVUZ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenim süresince ve tez çalışmam süresinde beni her zaman yüreklendiren, bilgi birikimi ve tecrübelerini sabır ve hoşgörüyle aktaran her türlü desteği veren çok kıymetli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ' e sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince her konuda öneri ve katkılarıyla yardımlarını esirgemeyen başta Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU' na ve değerli hocalarım Prof. Dr. Ayşe Binnur ÖZYURT' a, Prof. Dr. İclal GEYİKLİ ÇİMENÇİ' ye, Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK' e, Prof. Dr. Seyithan TAYSI' ya ve Dr. Öğr. Üyesi Elif İŞBİLEN' e teşekkür ederim.

Bu araştırmanın deneysel çalışmalarının yönlendirilmesinde ve değerlendirilmesinde hiçbir zaman tecrübelerini, fikirlerini, desteğini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Davut Sinan KAPLAN' a teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca birlikte çalıştığımız her türlü destek ve yardımlarını benden esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı asistanları Arş. Gör. Dr. Mehmet Akif BOZDAYI ve Arş. Gör. Dr. Seren ORHAN' a teşekkür ederim.

Yüksek lisans öğrenimim boyunca her zaman bilgi ve tecrübelerini paylaşarak destek olan Arş. Gör. Hasan ULUSAL' a teşekkür ederim.

Tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı asistanlarına ve bölüm sekreteri Öznur DOĞAN BARIŞ' a teşekkür ederim.

Yüksek lisans çalışmam boyunca her türlü yardımlarını benden esirgemeyen hem meslektaşlarım hem de değerli yüksek lisans arkadaşlarım Sena SAYIN, Melek Sena TARAKÇIOĞLU, Hanım Seval SAVAŞ ve Nazmiye ER' e teşekkür ederim.

Tez süresince motivasyonumu sağlamama yardımcı olan ve desteklerini her daim hissettiğim canım arkadaşlarım Canan YAVUZ, F. Merve HİDİROĞLU ve Merve ARSLAN 'a sonsuz teşekkür ederim.

En büyük teşekkürü borçlu olduğum, bugünlere gelmemde büyük fedakarlıklar yapan ve her koşulda desteklerini hissettiğim babam Ünal YAVUZ' a, annem Ayhan YAVUZ' a ve biricik kardeşim İlkım YAVUZ' a çok içten teşekkür ederim.

Efsane YAVUZ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
RESİM LİSTESİ	viii
TABLO LİSTESİ	ix
EKLER LİSTESİ	x
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Fermente Gıdalar ve Tarihçesi	5
2.2. Fermantasyon	5
2.3. Fermente Ürünlerin Sosyo-Ekonomik Önemi	6
2.4. Fermente Gıdaların Mikrobiyolojisi	7
2.5. Fermente Tahıl Gıdaları	8
2.5.1. Tarhana	9
2.5.2. Tarhananın Fermantasyonu	11
2.5.3. Tarhananın Besin Değeri	13
2.6. Probiyotik, Prebiyotik ve Simbiyotikler	15
2.6.1. Probiyotikler	15
2.6.2. Probiyotik Seçme Kriterleri	16
2.6.3. Probiyotiklerin Etki ve Mekanizması	18
2.6.4. Prebiyotikler	18
2.6.5. Prebiyotik Seçme Kriterleri	19
2.6.6. Prebiyotiklerin Etki ve Mekanizması	20
2.6.7. Simbiyotikler	21
2.7. Lipit Metabolizması	23
2.7.1. Lipitlerin Yapı ve Biyolojik Önemleri	23
2.7.2. Triasilgliseroller (Trigliseritler, TG)	24
2.7.3. Fosfolipitler	24

2.7.4. Steroller	25
2.8. Lipitlerin Sindirimi.....	25
2.9. Lipitlerin Emilimi.....	26
2.10. Lipitlerin Taşınması ve Depolanması	27
2.10.1. Lipoproteinler	27
2.10.2. Şilomikronların Metabolizması	28
2.10.3. VLDL Metabolizması.....	29
2.10.4. LDL Metabolizması.....	29
2.10.5. HDL Metabolizması	30
2.11. Hiperlipidemik Bozukluklar.....	31
2.11.1. Kalıtsal (birincil) Hiperlipidemi.....	31
2.11.2. Edinilmiş (ikincil) Hiperlipidemi	32
2.11.3. Hiperlipideminin Semptomları.....	32
2.11.4. Hiperlipideminin Tanısı.....	32
2.11.5. Hiperlipideminin Tedavisi	33
2.12. İnsülin Direnci.....	36
2.13. Yüksek Yağlı Diyetin Hastalıklarla İlişkisi	38
2.14. Probiyotik, Prebiyotik ve Simbiyotiklerin Dislipidemi ve Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri	40
2.15. Bağırsak Hormonları.....	42
2.15.1. Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1).....	43
2.15.2 Peptit-YY (PYY)	44
3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1. Deney Hayvanları.....	46
3.2. Uygulanan Diyet Modeli.....	46
3.2.1. Yüksek Yağlı Diyet (YYD).....	46
3.2.2. Tarhana	46
3.3. Deney Grupları.....	47
3.4. Ağırlık Takibi.....	48
3.5. Kan Örneklerinin Alınması ve Serum Örneklerinin Elde Edilmesi.....	48
3.6. Epididimal Yağ Dokusunun Alınması	48
3.7. Kan Örneklerinde Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü	48
3.8. İstatistiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Canlı Ağırlık Artışı Bulguları	49

4.2. Epididimal Yağ Ağırlıkları	50
4.3. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi	51
5. TARTIŞMA.....	55
5.1. Sonuç ve Öneriler.....	64
6. KAYNAKLAR	66
7. EKLER	82
8. ÖZGEÇMİŞ	83



SİMGELER VE KISALTMALAR

ARC	Arkuat nükleus
Apo	Apolipoprotein
CETP	Kolesterol ester transferaz protein
CCK	Kolesistokinin
DHA	Dokosaheksaenoik asit
EEC	Enteroendokrin hücreler
EPA	Eikosapentaenoik asit
FOS	Fruktooligosakkarit
GOS	Galaktooligosakkarit
GLP-1	Glukagon benzeri peptit
GABA	γ -aminobütirik asit
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HMO	Anne sütü oligosakkariti
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HMG-KOA	Hidroksimetil glutaril koA
IMO	İzomaltooligosakkaritler
IDL	Orta yoğunluklu lipoprotein
KVH	Kardiyovasküler hastalıklar
KZYA	Kısa zincirli yağ asitleri
LAB	Laktik asit bakterileri
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LPL	Lipoprotein lipaz
LCAT	Lesitin kolesterol açıl transferaz
LPS	Lipopolisakkarit
MUFA	Tekli doymamış yağ asiti
MAG	Monoaçilgliserol
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüsü

NTS	Nükleus traktus solitarius,
PUFA	�oklu doymamış yağ asiti
PYY	Peptit YY
POMC	Proopiomelanokortin
SBOS	Soya fasulyesi oligosakkaritleri
SFA	Doymuş yağ asiti
SYA	Serbest yağ asiti
Ss	Standart sapma
TOS	Transgalaktooligosakkarit
TG	Trigliserit
VLDL	çok düşük yoğunluklu lipoprotein
VAD	Viseral adipoz doku
YTP	Yetişkin Tedavi Paneli
YYD	Yüksek yağlı diyet
QPS	Nitelikli güvenlik varsayımı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Geleneksel tarhana üretimi akış diyagramı	10
Şekil 2. Fonksiyonel bir gıda olarak tarhana	14
Şekil 3. Probiyotik ve prebiyotiklerin etki mekanizması	21
Şekil 4. Depo ve zar lipitlerinin sınıflandırılması.....	24
Şekil 5. Hiperlipideminin sınıflandırılması	31
Şekil 6. Grupların haftalar arasındaki ağırlık değişimi.....	49
Şekil 7. Gruplar arası ortalama epididimal yağ ağırlıkları	50
Şekil 8. Gruplar arası ortalama serum glukoz değerleri	52
Şekil 9. Gruplar arası ortalama total kolesterol değerleri	52
Şekil 10. Gruplar arası ortalama HDL kolesterol değerleri.....	53
Şekil 11. Gruplar arası ortalama LDL kolesterol değerleri	54
Şekil 12. Gruplar arası ortalama trigliserit değerleri	54

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Farelerin oral gavaj yoluyla beslenmesi..... 47



TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tarhananın kimyasal bileşimi	14
Tablo 2. Tarhananın mineral ve vitamin içeriği (mg/100g)	14
Tablo 3. Tarhananın protein (%) ve amino asit (mg/100g) içeriği	15
Tablo 4. İnsan beslenmesinde kullanılan probiyotik mikroorganizmalar	16
Tablo 5. Probiyotik suşların seçim kriterleri	17
Tablo 6. İnsan beslenmesinde kullanılan prebiyotik ve simbiyotik örnekleri	23
Tablo 7. Plazma lipoproteinlerinin başlıca sınıflandırılması	27
Tablo 8. Kan serum lipit değerleri	33
Tablo 9. Grupların günlere göre ortalama vücut ağırlık değerleri.	49
Tablo 10. Grupların ortalama epididimal yağ ağırlıkları.	50
Tablo 11. Grupların ortalama serum glukoz ve lipit profil değerleri.	51

EKLER LİSTESİ

Ek 1. Etik Kurul.....	82
------------------------------	----



ÖZET

YÜKSEK YAĞLI DİYETLE BESLENEN FARELERDE TARHANANIN SERUM LİPİT PROFİLİ ÜZERİNE ETKİSİ

Efsane YAVUZ

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ

Haziran 2020, 83 sayfa

Fermente gıdalar ve içeceklerle tarih boyunca insan diyetinin önemli bir parçası olmuşlardır. İçeriklerinde bulunan çeşitli probiyotik mikroorganizmalar (laktik asit bakterileri, maya), anti-oksidan bileşikler anti-mikrobiyal bileşikler, diyetel lif ve çeşitli biyoaktif bileşenlerle sağlık üzerine yararlı etkilere sahiptirler. Tarhana geleneksel fermente bir Türk gıdasıdır. Bu çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde tarhananın vücut ağırlığı, epididimal yağ ağırlığı, lipit profili (total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit) ve glukoz seviyesi üzerine etkisi incelenmiştir. BALB/c suşu erkek fareler; kontrol grubu (n=10), Yüksek yağlı diyet (YYD) (n=10) ve tarhana+YYD (n=10) olmak üzere 3 gruba ayrılmışlardır. Kontrol grubuna standart pelet yem, YYD grubuna %60 yağ içeriğine sahip yüksek yağlı yem, diğer gruba da yüksek yağlı yeme ilaveten oral gavajla 0.3ml tarhana verilerek 8 hafta süresince beslenmişlerdir. Deneyin sonucunda grupların vücut ağırlık kazanımları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Grupların epididimal yağ ağırlıkları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Tarhana+ YYD grubunun YYD grubundan daha düşük epididimal yağ ağırlığına sahip olduğu görülmüştür. Grupların serum glukoz değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Tarhana +YYD grubunun glukoz değeri YYD grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Grupların lipit profili arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Lipit profil sonuçlarında gruplar arasında en belirgin fark total kolesterol seviyesinde görülmüştür. Tarhana+YYD grubu YYD grubundan anlamlı derecede düşük total kolesterol seviyesine sahiptir. Sonuç olarak tarhananın epididimal yağ dokusu, serum lipit seviyeleri ve serum glukoz seviyeleri üzerine olan olumlu etkileri tarhananın diyetle eklenmesi halinde başta koroner arter hastalığı ve diabetes mellitus olmak üzere birçok metabolik hastalıkta yararlı olabileceği kanaatine varıldı.

Anahtar sözcükler: fermente gıda, glukoz, lipit profili, yüksek yağlı diyet, tarhana.

ABSTRACT

EFFECTS OF TARHANA ON SERUM LIPID PROFILE IN HIGH FAT DIET FED MICE

Efsane YAVUZ

Master Thesis, Department of Medical Biochemistry

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ

June 2020, 83 pages

Fermented foods and beverages have been an important part of the human diet throughout history. Various probiotic microorganisms (lactic acid bacteria, yeast), antioxidant compounds, antimicrobial compounds, dietary fiber and various bioactive components have beneficial effects on health. Tarhana is a traditional fermented Turkish food. In this study, the effects of tarhana on body weight, epididimal fat weight, lipid profile (total cholesterol, HDL-c, LDL-c, triglyceride) and glucose levels in mice fed with high fat diet were investigated. BALB/c strain male mice were divided into three groups as control group (n=10), high-fat diet (HFD) (n=10) and tarhana+HFD (n=10). They were fed standard pellet feed for the control group, high-fat feed with 60% fat content in the HFD group, and the other group was fed HFD+0.3ml tarhana with oral gavage for 8 weeks. As a result of the experiment, no significant difference was found between the body weight gains of the groups ($p > 0.05$). A significant difference was found between the epididimal fat weights of the groups ($p < 0.05$). It was observed that Tarhana+HFD group had lower of epididymal fat weight than HFD groups. A significant difference was found between the serum glucose values of the groups ($p < 0.05$). The glucose value of the Tarhana+HFD group was significantly lower than the HFD group. There was a significant difference between the lipid profile of the groups ($p < 0.05$). The most obvious difference between the groups in lipid profile results was observed in the total cholesterol level. The Tarhana+HFD group has a significantly lower total cholesterol level than the HFD group. As a result, it was concluded that the positive effects of tarhana on epididymal adipose tissue, serum lipid levels and serum glucose levels can be useful in many metabolic diseases, especially coronary artery disease and diabetes mellitus, if tarhana is added to the diet.

Key words: fermented food, glucose, lipid profile, high fat diet, tarhana.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tarımsal üretime geçilmeden önce yaşayan insanların diyetleri işlenmemiş çok çeşitli yabani bitkiler, yumurta, balık, et ve çeşitli tohumları içeriyordu. İnsanoğlunun tarıma başlayıp, çiftçiliğe adaptasyonu ile ticaret ve endüstride büyük ilerleme sağlandı. 20.yy'ın başlarında gıdaların rafine edilmesi, depolanması ve işlenmesi sanayileşme ile birlikte hız kazandı (1). Ekonomik büyüme ve refah toplumların yeme alışkanlıklarında toplam doymuş ve trans yağlarda, hayvansal gıdaların alımında artış gibi büyük değişikliklere yol açtı. Ekonomik kalkınma aynı zamanda insanların hazır yüksek yağlı rafine gıdalar ve yüksek şekerli içeceklere yönelmesine de neden olmuştur. Bu gıdalar vitamin-mineral, amino asitler, omega-3 yağ asitleri, antioksidanlar ve lif bakımından zayıf doymuş yağ, basit şeker, tuz bakımından ise zengindir. Bu tarz gıdaların yaygın olarak tüketildiği diyetler “batı diyeti” olarak adlandırılır (2).

Yetişkin bireylerde diyetin toplam yağ içeriği Dünya Sağlık Örgütü ve Tıp Enstitüsüne göre %20 ile %35 arasında olması önerilmektedir. Bu oranın içinde doymuş yağ içeriğinin ise < %10 olması önerilmektedir (3). Batı diyeti yaklaşık %40 ile %60 arasında yağ içerir bu içeriğin çoğunluğunu doymuş yağlar oluşturmaktadır (4). Diyetle bulunan yağ oranın yüksek olması özellikle de doymuş yağ oranın fazla olması hiperlipidemi, adipoz dokuda artış, hipertansiyon, insülin direnci, tip2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi hastalıkların oluşma riskinin artmasıyla ilişkili bulunmuştur (5).

Fermente gıdalar probiyotik özelliklere, antimikrobiyal, antioksidan, peptit üretimine sahip fonksiyonel mikroorganizmaların varlığı nedeniyle tüketicilere çeşitli sağlık yararları sağlayan benzersiz fonksiyonel özelliklere sahiptir. Kardiyovasküler hastalıklar, gastrointestinal bozukluklar, alerjik reaksiyonlar gibi çeşitli hastalıkların önlenmesi üzerine yararlı etkiler sağlarlar (6). Tarhana laktik asit bakterileri tarafından fermente edilen, Türkiye'ye özgü geleneksel tahıl bazlı fermente bir gıdadır. Tarhana sahip olduğu zengin biyolojik değer ve kolay sindirilebilirliği ile beslenmede önemli bir yere sahiptir (7). Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik gıda veya takviyelerin lipid metabolizması bozukluğu ve ilişkili hastalıkları üzerine olumlu etkileri birçok çalışmayla kanıtlanmıştır. Bu çalışmalarda konakçının metabolizması üzerinde probiyotik ve prebiyotiklerin lipid profilinde iyileşme, adipoz dokuda azalma, ağırlık kazanımında azalma, GLP-1 ve PYY

gibi bağırsak hormonlarında artış, proinflatuvar belirteçlerde azalma ve insülin direncinde düzelme sağladıkları görülmüştür (8).

Bu yüksek lisans tez çalışmamızda yüksek yağlı diyet ile beslenen BALB/c ırkı erkek farelerde tarhananın bozulan lipit profili (total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit) ve serum glukoz değerleri üzerine sağlayacağı olumlu etkileri görmeyi amaçladık. Çalışmamızda kullanılan tarhana geleneksel yöntemler izlenerek evde yapılmıştır. Besleyici değerinin yüksek olması, kolay erişilebilir, tamamen doğal olup koruyucu ve katkı maddesi içermemesinin yanı sıra içeriğinde bulunan laktik asit bakteri ile probiyotik özelliğe, bol miktarda bulunan sebze (kuru soğan, domates, yeşil biber, kırmızı biber, maydanoz, dereotu), yüksek lif içeriğiyle de prebiyotik etkiye sahip güçlü bir simbiyotik olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmayla geleneksel doğal besinlerin diyetle etkin bir şekilde tüketilerek koroner arter hastalığı ve diabetes mellitus gibi birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde sağladıkları yararı bilimsel dayanaklı verilerle destekleyerek literatüre katkıda bulunmayı hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fermente Gıdalar ve Tarihçesi

Fermente gıdalar ve içecekler bitki veya hayvan kaynaklı olarak dünyanın pek çok yerinde insanların beslenmesinde önemli bir rol oynarlar. Fermente gıdalar sadece önemli besin kaynakları sağlamakla kalmaz, aynı zamanda sağlığın korunmasında ve hastalıkların önlenmesinde de büyük potansiyele sahiptir. Laktik asit bakterileri (LAB) ve mayalar, geleneksel fermente gıdalarla ilişkili en önemli mikroorganizma grubudur. Anadolu' da ev halkı düzeyinde birçok farklı geleneksel fermente yiyecek ve içecek üretilmektedir. Bunlar arasında fermente süt ürünleri, (yoğurt, süzme yoğurt, ayran, kefir) tahıl bazlı fermente gıdalar (tarhana), boza, turşu, şalgam, sucuk vb. birçok gıda yer almaktadır. Geleneksel fermente gıdaların hazırlanmasında bölgeden bölgeye değişen birçok farklılıklar bulunmaktadır (9).

Fermantasyon süreci uzun yıllar önce keşfedilmiştir. Fermantasyonun ilk arkeolojik kanıtları M.Ö 6600-7000 Kafkaslarda yapılan pirinç, bal ve meyveden elde edilen alkollü içeceklerdi. Romalıların kolonizasyonu ile şarap yapımı tüm Akdeniz'e yayıldı. İnsanların M.Ö 3000'de Babil' de, M.Ö 3150'de Eski Mısır' da, M.Ö 2000'de eski İspanya'da alkollü içecekler fermente ettiklerine dair güçlü kanıtlar vardır. Geleneksel fermantasyon, tutsüleme, kurutma ve tuzlama süreci eski insanlar tarafından gıdaların tüketim için korunması amacıyla geliştirilmiştir bu da insanoğlunun yemek kültürü tarihinde önemli bir adımdır (10).

2.2. Fermantasyon

Biyokimyasal olarak fermantasyon karbonhidratların ve ilgili bileşiklerin, herhangi bir elektron alıcısının yokluğunda enerji salınımı ile kısmen oksitlendiği metabolik süreçtir. Nihai elektron alıcıları doğrudan karbonhidratların parçalanmasından üretilen organik bileşiklerdir. Sonuç olarak, ana bileşiğin eksik oksidasyonu meydana gelir ve işlem sırasında sadece az miktarda enerji açığa çıkar, bazı organik bileşiklerden oluşan fermantasyon ürünleri diğerlerinden daha az indirgenir (11). Yani kısaca “fermantasyon” kelimesi organik bileşiklerin kısmi oksidasyonunun anaerobik metabolik süreci olarak ifade edilebilir (12). Gıda fermantasyonu mantar ve alkalın tarafından gerçekleştirilen aerobik fermantasyon ve alkolik ve LAB tarafından gerçekleştirilen anaerobik

fermantasyon olarak ikiye ayrılabilir (13). Fermentasyon süreci gıdaların korunması için kullanılan ve eski yıllardan beri bilinen bir yöntemdir. Besin değeri ve duyuşal özelliklerin çeşitliliğı nedeniyle fermente gıdalar birçok kültürde insanların günlük tüketiminin bir parçası haline gelmiştir. Genel olarak gıda güvenliğı, duyuşal özellikler ve fiyat bakımından uygulanabilir ve güvenilir bir yöntemdir (10). Fermente gıdalar ve içecekler tarihsel olarak insan diyetinin ayrılmaz bir parçası olmuştur ve uzun süredir sağık üzerine sağladığı önemli yararlar üzerine düşünölmektedir. Fermente gıdaların potansiyel sağık yararları arasında obezite, yüksek kolesterol, diyabet, hipertansiyon, diyare, tromboz gibi hastalıklar üzerine sağladığı yararlar öne çıkmaktadır (13). Fermentasyonları mikroorganizmaların aktivitesinden kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak gıdalar özellikle lezzet ve diğör yararlı özellikler bakımından zenginleşirler. Tüm bunlara ek olarak fermentasyon, istenmeyen bileşikleri yok etmek, gıdanın besleyici değeriini arttırmak, pişirmek için gereken enerjiyi azaltmak ve insanların tüketimi için güvenli bir ürün yapmanın doğağ bir yolu olduğı belirtilmiştir (10).

2.3. Fermente Ürünlerin Sosyo-Ekonomik Önemi

Her topluluğun mirasını ve etnik kökeninin sosyo-kültürel yönlerini simgeleyen belirli bir gıda diyet kültürüne sahip olduğı iyi bilinmektedir. Farklı topluluklar tarafından hazırlanan gıdalar, coğrafi konum, çevresel faktörler, gıda tercihi ve bitki veya hayvan kaynaklarının mevcudiyeti nedeniyle benzersiz ve farklıdır. Dinler, diyet yasaları, geleneksel inançlar ve sosyal gruplar, bir kültürün tanımlanmasına katkıda bulunan özelliklerden bazılarıdır. Dinler ve inançlar, özellikle belirli yiyeceklerin tüketimine uygulanan beslenme yasaları yoluyla diyet alışkanlıkları üzerinde güçlü bir etki yaratır. Bu yüzden fermente gıdalar ve içecekler kesinlikle kültürel yiyeceklerin ayrılmaz bileşenleridir. Dünya kültürünün temel tahıl diyetlerine dayanan üç farklı geleneksel yemek alışkanlığı vardır: birincisi, doğu yemek kültürünün pişmiş pirinç yiyecekleri, ikincisi Batı ve Avustralya yemek kültürünün buğday-arpa esaslı ekmekleri ve üçüncüsü Afrika' nın ve Güney Amerika' nın sorgum-mısır lapasından oluşan yemek kültürüdür (10).

Fermente ürünler, gelişmekte olan ve gelişmiş ölkelerdeki insanların sosyo-ekonomik yönlerinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Fermente meyve ve sebze ürünlerinin üretimi, dünya çapında milyonlarca insana gelir ve istihdam sağlar. Gıda işleme muhtemelen Avrupa, Afrika, Asya ve Latin Amerika'daki en önemli gelir ve istihdam kaynağıdır. Birincil ve geleneksel gıda üretimi, hem ekonomik hem de sosyal açıdan

kırsal kalkınmayı destekleyen ana faktörlerdir. Fermente gıdalar ve bunların üretimi, kırsal alanlarda gelir, istihdam ve yaşam sağladığı için tüm dünyada popülerdir. Asya'da fermentasyon, sosyo-ekonomik önemi büyük olan yaygın bir gelenektir. Örneğin, kimchi (fermente lahana ürünü) Kore'nin en önemli gıda ürünü iken, soya sosu (fermente edilmiş bir baklagil ürünü) Endonezya ve Japonya'da ekonomik olarak önemlidir. Japonya'da yılda 560.000 tondan fazla üretilen fermente edilmiş başka bir baklagil miso, Asya için çok önemlidir. Latin Amerika'da fermente tahıl ürünleri, alkollü içecekler ve fermente süt ürünleri, ekonominin en önemli sektörlerindendir. Son olarak, Avrupa'da, özellikle Akdeniz ülkelerinde, sofralık zeytin, şarap, peynir, kurutulmuş et ve turşu, taze ürünlerin yanı sıra üretilen, tüketilen ve ihraç edilen ürünlerdir (10).

2.4. Fermente Gıdaların Mikrobiyolojisi

Fermente gıdalar, küfler, mayalar ve bakteriler gibi geldikleri ortamdan birçok mikroorganizmaya ev sahipliği yapar. Genel olarak, mikroorganizmalar (bitki veya hayvan kaynaklı) çevrede bulunur ve substratlara adaptasyon yoluyla seçilir. Fermentasyon işlemi sırasında, mikroorganizmalar, besleyici değerini artırırken ve nihai ürünün bütünlüğünü korurken, hammadde bileşenlerini metabolize etme yeteneğine sahiptir. Mikroorganizmalar, fermente gıdaların asitlik, lezzet ve yapı gibi karakteristiklerini ve basit beslenmenin ötesindeki yararlarını açığa çıkarırlar. Mikrobiyoloji ve proses teknolojisinin uygulanması, fermente gıda ürünlerinin kalitesinde büyük gelişmeler sağlamıştır. Gıda endüstrilerinin kendi suşlarını ve inokülerini kullandıkları bilinmektedir, ancak süt endüstrisinde, et endüstrisinde ve fırınlarda, kültürler genellikle yüksek kaliteli gıda bileşenlerinin üretimine adanmış tedarikçilerden temin edilir (10).

Fermente gıda ürünlerinde kullanılan mikroorganizmalar bakteriler (öncelikli olarak LAB), küf ve mayalardır. Laktik asit bakterileri bazı ortak özelliklere sahiptirler. Çeşitli fermente gıdalardan izole edilen en olağan LAB türleri *Lactobacillus*, *Pediococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Oenococcus*, *Streptococcus* ve *Weissella*'dır. *Propionibacterium* ve *Bifidobacterium* sp. yaygın olarak fermente süt ürünlerinde bulunur. Laktik asit bakteri türleri arasında, *Lactobacillus* fermente gıdalarda en baskın türdür ve bunu çoğunlukla *Pediococcus* türleri takip eder. Laktik asit bakterileri fermentasyon sürecinde çoğunluğu laktik asit olan organik asitler üretirler ve bu organik asitler substratın pH'ının düşürülmesini sağlayarak patojen ve toksik bakterilerin üremesini engeller. Birçok LAB türü "biyo-koruyucu" olarak işlev görür ve bunların bir

kısmı ticari olarak sunulmaktadır. Laktik asit bakterileri orijinal bileşenlerin lezzetini değiştirebilir ve fermentasyon sırasında gıdaların besin değerini artırabilir. *Bacillus* Gram-pozitif, endospor oluşturan, çubuk şeklinde, katalaz-pozitif, hareketli ve semi-anaerobik bakteriye aerobiktir. Fermente soya fasulyesi gıdalarında bulunan yaygın *Bacillus* türleri *B. subtilis*, *B. natto*, *B. licheniformis*, *B. thuringiensis*, *B. coagulans*, *B. megaterium*, vb. dir. Mayalar, tüm dünyadaki birçok fermente içecek ve gıdaların mikrobik bileşimindeki öncül öğeleridir. Fermente gıdalarda ve içeceklerde yirmi bir maya türü tanımlanmıştır. En yaygın türler *Candida*, *Pichia*, *Saccharomyces* ve *Saccharomycopsis*'dir. Günümüzde, hemen hemen tüm ülkeler bakteriyel ve diğer mantar fermentasyonlarının yardımıyla mayaların gıda fermentasyonunda kullanımını belirtmişlerdir. Daha önce belirtildiği gibi, küfler gıda fermentasyonu ile ilişkili üçüncü mikroorganizma grubuna aittir. *Actinomucor*, *Amylomyces*, *Aspergillus*, *Monascus*, *Mucor*, *Neurospora*, *Penicillium*, *Rhizopus* ve *Ustilago* gibi fermente gıda ve içeceklerle ilişkili yaygın filamentöz mantarlar vardır, ancak bunlar nadir olarak bulunurlar. Bazı Avrupa ve Asya fermente yiyecek ve içeceklerinde en çok bulunan mantar türü *Mycelial* dir. Mantarlar fermente gıdalarda enzim üretmek (maltaz, invertaz, pektinaz, α -amilaz, β -galaktosidaz, amiloksidaz, selüloz, hemi-selüloz, asit- alkalın proteazlar, lipazlar) ve minerallerin biyoyararlanımını arttırmak gibi bazı temel özelliklere sahiptirler (10).

2.5. Fermente Tahıl Gıdaları

Fermente tahıl gıdaları Avrupa, Amerika ve Avustralya'da detaylı olarak belgelenmiştir. Diğer ülkelerdeki en ünlü fermente tahıllar ise şunlardır; Türkiye'de Tarhana, Kıbrıs ve Yunanistan'da Trachana, Hindistan ve Sri Lanka'da Dosa, Gana'da Kenkey ve Sudan'da Kişra dır (10).

Tahıl fermentasyonu , esas olarak LAB ve maya türleri tarafından meydana getirilen fermentasyonla elde edilen hamura lezzetlilik ve yüksek duyuşal kalite gibi karakteristik özelliklerini veren mikrobiyal ekosisteme sahiptir. *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Streptococcus* ve *Weissella* gibi bakteriler genellikle tahıl fermentasyonu ile ilişkilendirilirken, *S. Cerevisiae* ise ekmek fermentasyonunun ana mayasıdır (10).

Tahıl taneleri, tüm dünyadaki insanlar için diyetin en önemli kaynakları olan proteinleri, karbohidratları, vitamin-mineralleri ve lif kaynaklarını içerirler. Ancak tahılların besinsel kalitesi ve özellikleri süt ve süt ürünleri ile karşılaştırıldığında bazen daha düşük

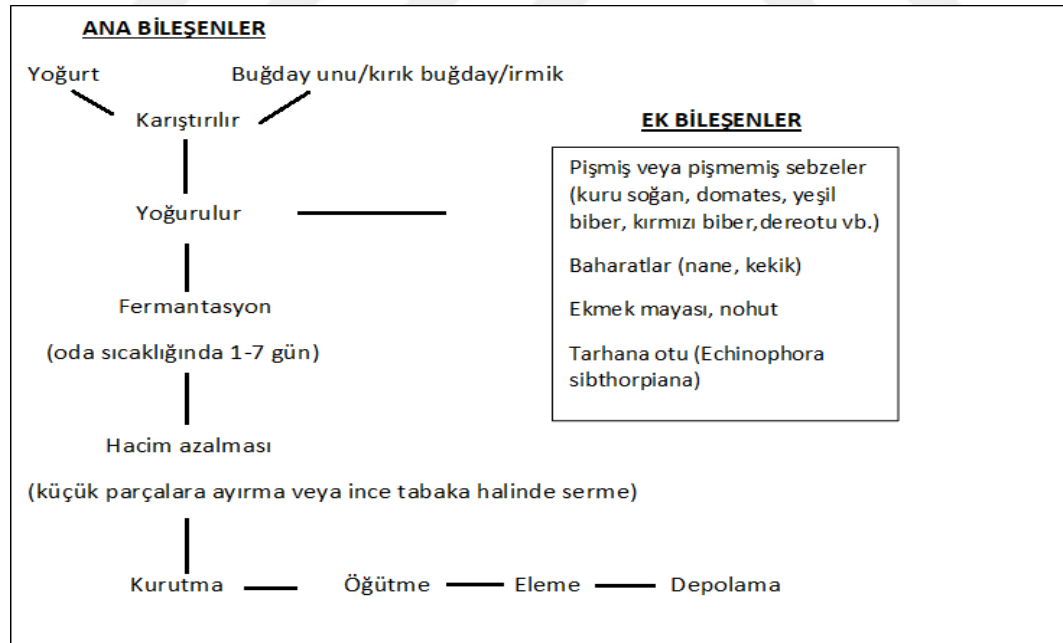
olabilir. Bunun arkasındaki en önemli nedenler ise daha düşük protein içeriği, bazı esansiyel amino asitlerin (lizin) eksikliği, düşük nişasta mevcudiyeti ve antinutrientler (fitik asit, tanenler ve polifenoller) dir. Tahılların besinsel özelliklerini iyileştirmek için genetik iyileştirme, amino asit suplementasyonu ve proteinden zengin kaynaklar eklemek gibi bir dizi yöntem uygulanmaktadır. Bunlara ek olarak pişirme, filizlenme, öğütme ve fermentasyon gibi yöntemlerde kullanılmaktadır fakat tahılların besinsel özelliklerinin zenginleştirilmesi için uygulanan en iyi yöntemin fermentasyon olduğu belirtilmiştir. Genel olarak, tahılların doğal fermentasyonu, bazı sindirilemeyen polisakkaritler ve oligosakkaritlere ek olarak karbonhidrat miktarında da azalmaya yol açar. Bazı amino asitler sentezlenebilir ve B grubu vitaminlerinin varlığını iyileştirilebilir. Fermentasyon ayrıca, tahıllarda demir, çinko, kalsiyum, magnezyum ve proteinler gibi polivalent katyonlar içeren kompleksler formunda bulunan fitatın enzimatik bozulması için optimum pH koşulları sağlar. Fitat miktarındaki azalma demir, çinko ve kalsiyum emilimini arttırabilir. Fermentasyon ayrıca mevcut ürünün raf ömrü, dokusu, tadı ve aromasında da genel bir iyileşme sağlar. Tahıl fermentasyonları sırasında, ürünlerdeki aromaların karmaşık karışımına katkıda bulunan çeşitli uçucu bileşikler oluşur. Diasetil asetik asit ve bütirik asidi temsil eden aromaların varlığı, fermente tahıl bazlı ürünleri daha iştah açıcı hale getirir. En yaygın tahıl türlerinden (pirinç, buğday, mısır veya sorgum gibi) hazırlanan geleneksel fermente gıdalar, dünyanın birçok yerinde bilinmektedir. Bazıları renklendirici, baharat, içecek ve kahvaltılık veya hafif yemek yiyecekleri olarak kullanılırken, bazıları diyetle temel yiyecekler olarak kullanılır. Her fermente gıdada meydana gelen bakteri florasının tipi, su aktivitesine, pH'a, tuz konsantrasyonuna, sıcaklığa ve gıdanın içeriğine bağlıdır. Fermentasyon süreci temel olarak LAB' ne bağlıdır. Laktik asit fermentasyonu, çeşitli tahıl bazlı gıdaların güvenliğine, besin değerine, raf ömrüne ve kabul edilebilirliğine katkıda bulunur. Fermentasyon genellikle fermente gıda hazırlama sürecinde bir adımdır. Hacim azaltma, tuzlama veya ısıtma gibi diğer işlemler de nihai ürün özelliklerini etkiler (14).

2.5.1. Tarhana

Tarhana, geleneksel bir Türk fermente tahıl gıdasıdır. Türkiye'de hem ticari olarak hem de yerel olarak üretilmektedir (15) . Tarihi kitaplardan tarhananın ilk kez Orta Asya'ya yerleşmiş Türkler tarafından yapıldığı ve Türk yerleşimciler tarafından Anadolu, Orta Doğu, Balkanlar ve bazı Avrupa ülkelerine getirildiği bilinmektedir. Fermente bir ürün olan tarhana, yoğurt-tahıl karışımının kuru şeklidir ve Türkiye' deki birçok insanın

diyetlerinin önemli bir bölümünü oluşturur. Suriye, Filistin, Ürdün, Lübnan ve Mısır'da kishk, Yunanistan' da trahana, Irak ve İran' da kushuk, Finlandiya' da talkuna ve Macaristan'da thanu olarak bilinir. Tarhana yoğurt, buğday unu, maya, çeşitli sebzeler (domates, soğan, yeşil-kırmızı biber vb.), tuz ve baharatların karıştırılıp 1-7 gün süresince fermentasyonu sonucu hazırlanır. Tarhana' nın üretimi bölgeden bölgeye bazı farklılıklar gösterir. Bazı yerlerde süt, soya fasulyesi, mercimek, nohut, mısır unu, yumurta, irmik gibi bir veya daha fazla içerik eklenmektedir. Türk Standart Enstitüsü (TSE) ; toz tarhana, goce tarhana, irmik tarhanası ve karışık tarhana olmak üzere temel olarak dört çeşit tarhana türü belirlemiştir (16). Çoğunlukla Ege Bölgesi' de yapılan ve TSE' e göre “un tarhanası” sınıfında yer alan Uşak tarhanası kendine özgü zengin besin içeriğine sahiptir. Bu tarhanayı Türkiye’de üretilen diğer tarhanalardan ayıran en belirgin özelliği içeriğinde daha fazla sebze (kırmızı biber, yeşil biber, soğan, domates, dereotu, maydanoz, nane) yer almasıdır (17).

Tüm tarhana çeşitleri yapımı genel olarak dört aşamadan oluşur; 1- hamur yoğurma 2- fermentasyon, 3- kurutma, 4- öğütme. Şematik olarak Şekil-1’de (18) gösterilmiştir.



Şekil 1. Geleneksel tarhana üretimi akış diyagramı

Tarhana ev yapımı ve ticari olarak iki farklı şekilde üretilir. Ev yapımı tarhana eski zamanlardan beri anne veya büyükannelerden öğrenilen yoğurt, un ve diğer malzemelerin karıştırılıp fermentasyona bırakıldığı yöntemle hazırlanır. Tarhananın ticari üretiminde

ise iki metod kullanılmaktadır. İlk yönteme düz yöntem denir ve tarifteki bile senler karıştırılır ve yoğrulur, fermente edilir, kurutulur ve son olarak elenir. İkinci yönteme, her biri farklı bir reçete içeren üç adım içeren ek i hamur yöntemi denir. Düz yöntem olarak adlandırılan ticari tarhana üretim metodunda tüm bile senler karıştırılır ve 15 dakika 50 rpm’ de yoğrulur. Elde edilen hamur paslanmaz bir tepsi üzerine 1-1.5 cm kalınlığında yayılır, be  gün boyunca 35 ’de fermente edilir. 28 saat süresince 55 ’de %10’un altındaki nem içeriğinde kurutulur ve <800  m tanecik boyutunda öğütülür. Fermantasyon sıcaklığı uygulanan prosedüre bağlı olarak 30-40 C arasındadır.

Düşük nem ve düşük pH seviyesi patojen mikroorganizmaların üremesini engeller ve ürünün raf ömrünün bir yıldan daha fazla olmasını sağlar (16).

Ek i hamur yöntemi ile ticari tarhana üretiminin tarifi üç farklı tarif içerir. Tariflerde kullanılan malzemelerde değişiklikler yapılabilir örneğin; beyaz buğday ununun kepekli un ile değiştirilmesi, tarhananın protein ve vitamin içeriğinde beklenen bir artı a neden olmuştur ancak genel kabul edilebilirlikte bir azalma gözlenmiştir (16). Yoğurdun buğday ununa oranı genellikle 1: 1’dir fakat bazı bölgelerde yoğurt miktarı azaltılabilir veya arttırılabilir. Yoğurt set tipi veya karıştırılmış olabilir ve bazı durumlarda yoğurt yerine ek i süt veya kesik süt kullanılabilir. Kullanılan yoğurdun çeşidi tarhananın bazı temel özelliklerini etkiler. Karıştırılmış yoğurt tarhanaya daha asidik bir tad verirken set yoğurt ise protein içeriğini arttırır. Türkiye’nin farklı bölgelerinde lezzet vermesi amacıyla çeşitli baharatlar (nane, kekik, dereotu, tarhana otu vb.) da eklenir (15).

2.5.2. Tarhananın Fermantasyonu

Yoğurtta bulunan LAB’ leri ve maya fermantasyon sürecinde asit oluşumundan ve mayalanma etkisinden sorumludurlar. Toplam canlı mikroorganizma ve LAB sayısı fermantasyon sürecindeki    gün hızla artar ve tüketilen substrat seviyesi ile başlangıç seviyesine d  er. Hazır yoğurt kullanımı veya yoğurt miktarının yarıya düşürülmesi mikroorganizma sayısını önemli derecede düşürür. Fermantasyon boyunca laktik asit bakterileri (*Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis*, *Lactococcus diacetylactis*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Leuconostoc cremoris*, *Lactobacillus casei*) ve maya (*Saccharomyces cerevis flavio*) laktik asit, ethanol, karbondioksit ve bazı diğer organik bileşikler tarafından oluşturulan tarhanaya özgü karakteristik tad ve lezzeti verirler. Fermantasyon döneminde oluşan organik asitler pH’ ı düşürür ve

fermantasyondan sonra fazla nem kurutularak giderilir. Hazırlanan tarhana düşük pH (3.8-4.2) ve düşük nem (% 6-10) içeriğiyle patojenler için zayıf bir ortamdır (16).

Tarhana fermentasyonu, muhtemelen laktik asit bakterilerinin ve ekmek mayasının proteolitik aktivitesi nedeniyle sınırlı miktarda protein parçalanmasına neden olur. Tarife eklenen yoğurdun türü veya buğday ununun türü protein parçalanma oranını büyük ölçüde etkilemez. Bazı tarifler aktif kuru maya şeklinde, sıkıştırılmış maya veya tamamen fermente ekmek hamuru içerir (16).

Tarhananın karbonhidrat, protein ve yağ içeriği fermentasyon sırasında LAB ve maya ile kısmi hidrolize uğrar ve sindirim özellikleri iyileştirilmiş bir ürün açığa çıkar (15). Pamukkale Üniversitesi'nde Ekinci tarafından fermentasyon ve kurutma sonucunda tarhanada bulunan çeşitli suda çözülebilen vitaminler (askorbik asit, niasin, pantotenik asit, piridoksin, tiamin, folik asit ve riboflavin)' in içeriği üzerine bir çalışma yapılmıştır. Suda çözünen vitaminlerin içeriği yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ile analiz edilmiştir. Dört günlük fermentasyon sonucunda riboflavin, niasin, pantotenik asit, askorbik asit ve folik asit miktarında önemli bir artış gözlenirken tiamin ve pridoksin miktarlarında önemli bir artış gözlenmemiştir. Suda çözünen vitaminlerin en yüksek kayıpları, 70°C'de 35 saatlik kurutma sırasında görülmüştür (19).

Tahıl fermentasyonlarında homofermentatif LAB esas olarak laktik asit oluşturur. Heterofermentatif LAB laktik asit, asetik asit, bu asitlerin etil esterleri, karbondioksit ve çeşitli aromatik bileşikler oluşturur (15). Göçmen ve arkadaşları tarafından tarhananın güneşte veya vakumla kurutulması sonucunda içerikte meydana gelebilecek farkları incelemek üzere yapılan bir çalışmada temel olarak aldehit, ester, keton, alkol, terpenes, furan ve fenolün bulunduğu 41 farklı aroma bileşeni belirlenmiştir. Aldehitler tarhanada bulunan aroma bileşenlerinin en geniş sınıfıdır (20). Laktik asit bakterilerinin bir diğer etkisi de antimikrobiyal aktiviteleridir. Laktik asit bakterileri karbondioksit, hidrojen peroksit, asetik asit, ethanol, bakteriosin ve reuteri gibi çeşitli antimikrobiyal bileşikler üretirler. Örneğin asetik asit, aromaya katkıda bulunur ve hamur mayasında küf bozulmasını önler. Bu sayede tarhananın raf ömrü ve mikrobiyal güvenliği artmış olur. Tarhana otu (*Echinophora sibthorpiana*) Türkiye' de tarhana üretiminde baharat olarak kullanılmaktadır. Tarhanaya lezzet verir ve bazı mikroorganizmaların gelişmesini önler (15). Değirmencioğlu ve arkadaşları tarafından tarhana otunun tarhananın fermentasyonu üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, Tarhana otunun LAB sayısının azalmasını ve

mayanın fermentasyon süresince başlangıçtaki miktarının altına düşmesini önlediği görülmüştür (21).

2.5.3. Tarhananın Besin Değeri

Tarhana zengin besin değerlerine sahiptir ve aynı zamanda sindirimi kolay, lezzet sağlayan öğelerden zengin ve bağırsak florasını düzenleyici etkiye sahip fermente tahıl gıdasıdır (22). Tarhana içeriğinde bulunan probiyotikler, prebiyotikler ve sindirilmeyen karbonhidratlar gibi fizyolojik bileşenler sayesinde fonksiyonel gıda olarak tanımlanabilmektedir (23). İçerdiği yüksek besin değeri ve kolay sindirilebilme özelliğiyle tarhana, bebek beslenmesinde yaygın olarak tercih edilen bir ek gıdadır. Şimşek ve arkadaşları tarafından Uşak tarhanasının tarifi bebek beslenmesi için mercimek, havuç ve nohut ile zenginleştirilmiştir ve kontrol tarhanasıyla karşılaştırılmıştır. Bebek beslenmesi için mercimek, havuç ve nohut ile zenginleştirilen tarhananın LAB sayısında ve çeşitliliğinde kontrol grubuna kıyasla önemli bir artış sağlandığı gözlenmiştir (17). Sahip olduğu düşük glikemik indeks, zengin içerik ve kolay sindirilebilme özelliğiyle tarhana genellikle Türkiye’ de sabah kahvaltılarında tüketilir (24). Tarhananın besin içeriği yoğurt ve un oranlarına ve tarifteki diğer bileşenlere bağlıdır. Türkiye’nin farklı bölgelerinden toplanan 134 tarhana örneği toplanmış ve analiz edilmiştir. Tarhananın ortalama besin içeriği Tablo 1’ de gösterilmiştir. Tarhana, diğer bazı vitamin ve minerallerin yanı sıra iyi bir kalsiyum, demir ve çinko kaynağıdır (Tablo 2). Tarifteki un ve yoğurt oranı ve yoğurt türü kalsiyum içeriğini etkiler (16). Tarhana vücut homeostazisinin sağlanması için gerekli olan küçük fakat esansiyel organik bileşikler olan vitaminler bakımından zengin bir kaynaktır. Fermente tahıl gıdalarında besin kalitesi, protein sindirilebilirliği ve amino asitlerin biyoyararlanımının arttığı belirlenmiştir. Tarhananın beslenme açısından önemini içeriğin ana bileşenleri olan yoğurt ve tahılda bulunan protein proteinlerin tüketilebilirliğinin artmasıdır (15). Tarhana, ortalama %15 protein içeriğine sahip yararlı, yüksek proteinli diyet takviyesi olarak kabul edilir. Tablo 3’te tarhananın ortalama protein ve amino asit içeriği gösterilmiştir (16).



Şekil 2. Fonksiyonel bir gıda olarak tarhana

Tablo 1. Tarhananın kimyasal bileşimi (16).

	Minimum	Maksimum	Ortalama
Nem (%)	6.4	13.9	10.2
Protein (N x 6.26) (g/100g)	12.0	29.9	16.0
Karbonhidrat (g/100g)	41.8	77.5	60.0
Yağ (g/100 g)	1.6	18.2	5.4
Lif (g/100 g)	0.01	3.1	1.0
Tuz (g/ 100 g)	0.56	10.4	3.8
Kül (g/ 100 g)	1.4	14.2	6.2

Tablo 2. Tarhananın mineral ve vitamin içeriği (mg/100g) (15).

Mineral ve vitaminler	Minimum	Maksimum	Ortalama
Kalsiyum	59	191	109
Demir	2.1	5.9	3.6
Sodyum	296	1130	634
Potasyum	60	182	114
Magnezyum	30	134	78
Çinko	0.8	3.2	1.8
Bakır	147	807	450
Manganez	211	1182	612
B ₁ vitamini	-	-	0.01
B ₂ vitamini	-	-	0.08

Tablo 3. Tarhananın protein (%) ve amino asit (mg/100g) içeriği (15).

	Minumum	Maksimum	Ortalama
Protein	12.2	18.3	15.0
Lizin	333	817	581
Histidin	479	804	610
Arjinin	465	621	555
Aspartik asit	1031	1098	1440
Treonin	627	1104	856
Serin	850	1413	1130
Glutamik asit	4617	6147	5305
Prolin	4926	7425	6094
Glisin	397	504	457
Alanin	429	726	570
Sistin	135	182	164
Valin	575	1442	851
Metiyonin	202	479	324
İzolösin	459	862	654
Lösin	803	1534	1152
Tirozin	196	584	392
Fenilalanin	568	904	733

2.6. Probiyotik, Prebiyotik ve Simbiyotikler

2.6.1. Probiyotikler

Probiyotikler, yeterli miktarlarda bulunduklarında konakçıya sağlık yararı sağlayan ‘canlı mikroorganizmalar’ olarak tanımlanırlar. Lactobacillus ve Bifidobacterium türleri en yaygın olarak kullanılan probiyotik türleridir. Saccharomyces boulardii mayası ve bazı E. coli ve Bacillus türleri de yaygın olarak kullanılır. Avrupa Birliği tarafından yeni bir gıda olarak onaylanan Clostridium butyricum da probiyotikler arasında yer almaktadır. Lactobacillus türlerini içeren LAB’leri binlerce yıldır fermantasyon aracılığıyla gıdaların korunması için kullanılır. LAB’leri gıda fermantasyonunda önemli rol oynarlar ve gıdada sağlık üzerine birçok yararlı etki sağlarlar (25). Tablo 4’te gıda katkısı olarak ve farmasötik olarak kullanılan probiyotik mikroorganizmalar gösterilmiştir (26).

Tablo 4. İnsan beslenmesinde kullanılan probiyotik mikroorganizmalar (26).

Lactobacillus türü	Bifidobacterium türü	Diğer LAB	Diğer mikroorganizmalar
L. acidophilus (a), *			
L. amylovorus (b), *			
L. casei (a), (b), *	B. adolescentis (a)		
L. gasseri (a), *	B. animalis (a), *		Bacillus clausii (a), *
L. helveticus (a), *	B. bifidum (a)	Enterococcus faecium (a)	Escherichia coli Nissle 1917 (a)
L. johnsonii (b), *	B. breve (b)	Streptococcus thermophilus (a), *	Saccharomyces cerevisiae (boulardi) (a),*
L. pentosus (b), *	B. infantis (a)		
L. plantarum (b), *	B. longum (a), *		
L. reuteri (a), *			
L. rhamnosus (a) , (b),*			

(a)Çoğunlukla farmasötik ürünler olarak, (b) çoğunlukla gıda katkı maddesi olarak, (*) QPS (nitelikli güvenlik varsayımı) mikroorganizmaları.

2.6.2. Probiyotik Seçme Kriterleri

Probiyotikler, genel gıda yasasında yer alan ve insan ve hayvan sağlığı için güvenli olmaları gereken düzenlemelere tabidir. ABD'de, tüketim amacıyla kullanılan mikroorganizmalar, FDA tarafından düzenlenen GRAS (Generally Regarded As Safe) statüsüne sahip olmalıdır. Avrupa'da EFSA, QPS (Qualified Presumption of Safety) kavramını tanıtmıştır. QPS, güvenli kullanım öyküsü ve antibiyotiklere karşı edinilmiş direnç riskinin bulunmaması da dahil olmak üzere bakteri takviyelerinin güvenlik değerlendirmesine ilişkin bazı ek kriterleri içerir (26). Bir tür içindeki farklı probiyotik türler ve suşlar probiyotiğin gıdada canlı kalma süresini, sindirim sisteminde canlı kalma süresini ve önemli probiyotik özelliklerini belirlerler. Bu nedenle suş seçimi hem kültürün stabilitesini hem de probiyotik performansını sağlamak için kritik bir parametre haline gelir. Probiyotik tanımı karşılamak için gereken minimum kriterler ile teknolojik fayda ve in vivo işlevsellik için önemli kriterler dahil olmak üzere fonksiyonel probiyotiklerin seçimi için potansiyel olarak faydalı özellikler Tablo 5'te listelenmiştir (27). Uygulanabilir kriterleri karşılayan canlı mikroorganizmalar, fonksiyonel gıda üretiminde ve gıda ürünlerinin korunmasında kullanılır (26).

Tablo 5. Probiyotik suşların seçim kriterleri (26).

Kriter	Gerekli özellikler
Güvenlik	• İnsan veya hayvan kökenli olmalıdır. • Sağlıklı bireylerin gastrointestinal sisteminden izole edilmelidir. • Güvenli kullanım geçmişi olmalıdır. • Kesin tanısal tanımlama (fenotip ve genotip özellikleri). • Bulaşıcı hastalıklar ile ilişkili verilerinin olmaması. • Safra asidi tuzlarını parçalama yeteneğinin olmaması. • Yan etkisi olmaması. • Stabil olmayan elementlerde lokalize antibiyotik direncinden sorumlu genlerin yokluğu.
Fonksiyonellik	• Bağırsak ekosisteminde yaşayan mikrobiyota ile rekabet gücü. • Hedef bölgede canlılığını ve metabolik aktiviteyi sürdürebilme yeteneğine sahip olmalıdır. • Safra tuzlarına ve enzimlere karşı direnç. • Midede düşük pH'a karşı direnç. • Bağırsak ekosisteminde yaşayan mikrobiyal türlerle ilgili rekabet gücü (yakından ilişkili türler dahil). • Patojenlere karşı antagonistik aktivite. • Endojenik bağırsak mikrobiyotasının ürettiği bakteriyosinlere ve asitlere direnç. • Konakçı organizma içindeki bazı belirli bölgeleri kolonize etme ve yapışma yeteneği
Teknolojik kullanılabilirlik	• Yüksek biyokütle miktarlarının kolay üretimi ve kültürlerin yüksek verimliliği. • Sabitleme işlemi (donma, dondurarak kurutma), probiyotik ürünlerin hazırlanması ve dağıtımı sırasında probiyotik bakterilerin istenen özelliklerinin canlılığı ve stabilitesi. • Bitmiş ürünlerde yüksek depolama ömrü (aerobik ve mikro-aerofilik koşullarda). • Bitmiş ürünlerin istenen duyuşal özelliklerinin garantisi (gıda endüstrisi durumunda). • Genetik kararlılık. • Bakteriyofajlara karşı direnç.

2.6.3. Probiyotiklerin Etki ve Mekanizması

Probiyotikler insan vücudunda çok sayıda önemli işleve sahiptirler. Probiyotiklerin temel önemi organizmanın normal bir işlevi için gerekli olan bakteriler ve patojenler arasındaki uygun dengeyi sağlayarak mikrobiyotanın gelişimini sağlamalarıdır (28). Probiyotikler kontamine gıda ve ortamdan kaynaklanan patojenlerin bağırsak mikrobiyotasında aktivitelerine karşı organizmayı korurlar. Bu nedenle, probiyotikler *Clostridium perfringens*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella Enteritidis*, *Escherichia coli*, çeşitli *Shigella*, *Staphylococcus* ve *Yersinia* gibi patojenik bakterilerin gelişimini etkili bir şekilde inhibe edebilir ve gıda zehirlenmesini önleyebilirler. Probiyotiklerin sindirim süreçleri, gıda alerjilerinin tedavisi, kandidozlar ve diş çürükleri üzerine de olumlu bir etkileri olduğu belirtilmiştir. *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium adolescentis* ve *Bifidobacterium pseudocatenulatum* gibi probiyotik mikroorganizmalar B grup (B1, B2, B3, B6, B8, B9, B12) vitaminlerinin doğal üreticileridir. Probiyotikler ayrıca immünolojik sistemin verimliliğini artırır, vitamin ve mineral bileşiklerinin emilimini artırır ve organik asitler ve amino asitlerin oluşumunu uyarırlar. Probiyotik mikroorganizmalar ayrıca estera, lipaz ve ko-enzimler A, Q, NAD ve NADP gibi enzimleri de üretebilirler. Probiyotiklerin metabolizmasının bazı ürünleri ayrıca antibiyotik (asidofilin, bacitracin, laktacin), anti-kanserojen ve immünsüpresif özellikler gösterebilirler (26).

Probiyotikler, mukozal bağışıklık mekanizmalarını etkileyerek, komensal veya potansiyel patojenik mikroplarla etkileşerek, kısa zincirli yağ asitleri gibi metabolik son ürünler üreterek ve konakçı hücrelerle kimyasal sinyalizasyon yoluyla iletişim kurarak bağırsak ekosistemini etkilerler. Bu mekanizmalar potansiyel patojenlerin antagonizmasına, bağırsak ortamının iyileştirilmesine, bağırsak bariyerinin desteklenmesine, inflamasyonun azaltılmasına ve antijenik zorluklara karşı bağışıklık yanıtının artmasını sağlayabilir (25).

2.6.4. Prebiyotikler

Prebiyotikler ince bağırsakta sindirime uğramadan kalın bağırsağa ulaşan ve kalın bağırsakta *Lactobacilli* ve *Bifidobakteri* gibi konağın sağlığına yararlı mikroorganizmaların gelişmesini uyaran liflerdir (29). İnsan diyeti genellikle kompleks bitki karbonhidratları bakımından zengindir ancak insan genomunda 20'den daha az karbonhidrat hidroliz enzimi kodlanmıştır, bunlardan bazıları disakkaritlerden sükroz ve

laktoz, bir dereceye kadar da nişasta polisakkaritleridir (30). Meyve, sebze, tahıllar ve diğer yenilebilir bitkiler potansiyel prebiyotikler oluşturan karbonhidrat kaynaklarıdır. Domates, enginar, muz, kuşkonmaz, çilek, sarımsak, soğan, hindiba, yeşil sebzeler, baklagiller, yulaf, keten tohumu, arpa, buğday vb önemli prebiyotik kaynaklardır (26). Yaygın olarak bilinen prebiyotikler; fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS) , inülin, laktuloz ve anne sütü oligosakkariti (HMO) dir (25). Fruktooligosakkaritler doğal olarak enginarda, hindiba köklerinde ve soğanda bulunan lineer fruktoz oligomerleridir ve ticari olarak ya inülinin hidrolizinden üretilir ya da sükroz kullanılarak sentezlenir. Başlangıçta HMO' ları simüle etmek için geliştirilen GOS' lar tipik olarak doğrusal galaktoz oligomerleridir ve çoğunlukla indirgeyici uçta laktoz içerirler. Öne çıkan diğer prebiyotikler ise rafinoz, trisakkarit, izomaltooligosakkaritler, ksilooligosakkaritler, pektin oligosakkaritler, dirençli nişasta ve seçilmiş diyet lifleridir. Son zamanlarda polifenoller, fitokimyasallar ve çoklu doymamış yağ asitleri gibi karbonhidrat olmayan bileşikler de mikrobiyota ve sağlık üzerine olumlu etkileri sayesinde potansiyel prebiyotikler olarak sınıflandırılmışlardır (31).

Diyet lifi gibi karbonhidratlar potansiyel prebiyotiklerdir. Prebiyotik ve diyet lifi, gastrointestinal sistemde sindirilmeyen gıda bileşenleri için kullanılan terimlerdir. Bu iki terim arasındaki en önemli fark prebiyotikler, kesin olarak tanımlanmış mikroorganizma grupları tarafından fermente edilirler diyetel lifler ise kolonik mikroorganizmaların çoğunluğu tarafından kullanılırlar (32). Bu nedenle, temel sınıflandırma kriterlerinden biri göz önüne alındığında, bu terimleri alternatif olarak kullanmanın her zaman doğru olmadığı ortaya çıkmaktadır. Prebiyotikler diyet lifi olabilir, ancak diyet lifi her zaman prebiyotik değildir (33). Selüloz, hemiselüloz, pektin, gum gibi nişasta olmayan polisakkaritler diyet lifleridir. Birbirine bağlı monomerlerin sayısına bağlı olarak prebiyotikler şu şekilde sınıflandırılabilir: disakkaritler, oligosakkaritler (3-10 monomerler) ve polisakkaritler. İn vivo ve in vitro çalışmalarla kanıtlanan ve en yaygın olarak kullanılan prebiyotikler ise FOS, GOS, izomaltooligosakkaritler (IMO), ksilooligosakkaritler (XOS), transgalaktooligosakkaritler (TOS) ve soya fasulyesi oligosakkaritleri (SBOS) (34).

2.6.5. Prebiyotik Seçme Kriterleri

İdeal bir prebiyotikte bulunması gereken üç önemli özellik vardır bunlar; 1- Mide asitine, safra tuzlarına ve bağırsaktaki diğer hidrolize edici enzimlere karşı dayanıklı olmalıdır.

2- Üst gastrointestinal sistemde emilmemelidir. 3- Bağırsak mikroflorasında bulunan yararlı bakteriler tarafından kolaylıkla fermente edilebilir olmalıdır (35).

Fermantasyon kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) artmasına, kolondaki pH' nın azalmasına, kolonda oluşan son ürünlerin azot oranının azalmasını ve immünolojik sistemin gelişmesini sağlar (36). Prebiyotik maddeler, konakçının bağırsak ekosisteminde bulunan mikroorganizmaları seçici bir şekilde uyarır, böylece bakterilerle rekabet etme ihtiyacını ortadan kaldırır. Bağırsak mikrobiyotasının prebiyotikler tarafından uyarılması, fermantasyon aktivitelerini belirler, aynı anda konakçıya yarar sağlayan KZYA' nın miktarını etkiler (37).

2.6.6. Prebiyotiklerin Etki ve Mekanizması

Prebiyotik tüketiminin bağırsak mikrobiyotası ve mikrobiyota içerisinde gerçekleşen metabolik aktiviteler üzerinde yararlı etkileri vardır. Bu yararlı etkiler arasında bağırsak alışkanlıklarının düzenlenmesi, minerallerin emiliminin artırılması, lipid metabolizması ve bağışıklık sisteminin modüle edilmesi yer alır (38). Prebiyotiklerin moleküler yapısı, fizyolojik etkilerini ve bunları bağırsakta karbon ve enerji kaynağı olarak kullanabilen mikroorganizma türlerini belirler. Prebiyotik aktivite gösteren karbonhidrat çeşitliliğine rağmen yararlı etkiyi çoğunlukla *Bifidobacterium* cinsi bakteriler meydana getirirler (39).

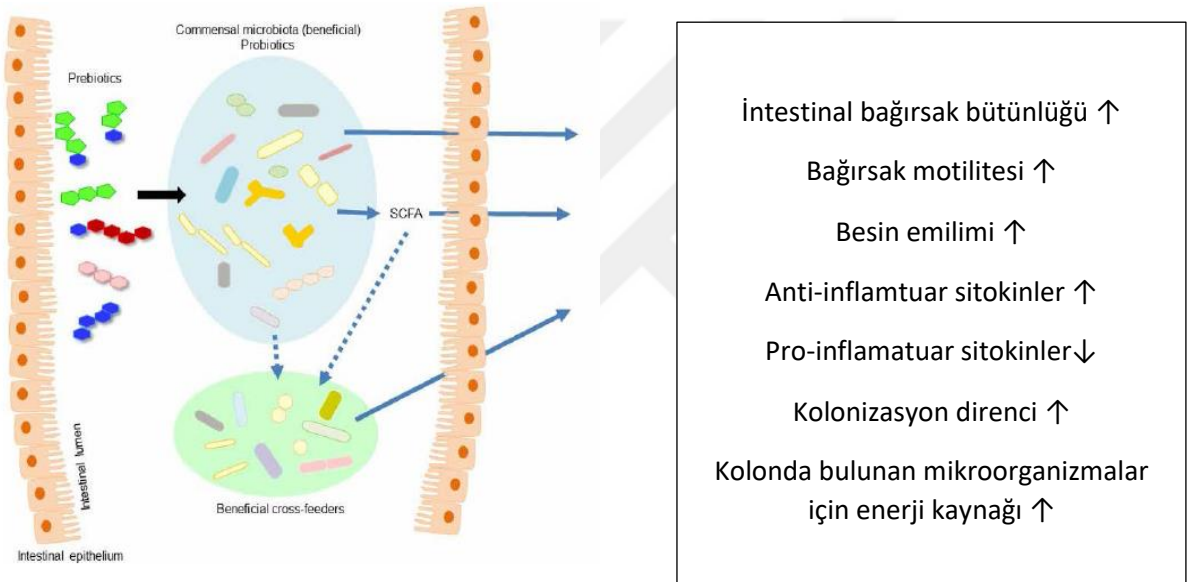
Prebiyotik fermantasyon süresince KZYA (bifidobakteriler tarafından asetat, *Propionibacteriler* ve *Bacterioidetes*ler tarafından propiyonat, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium* ve *Anaerostipes* tarafından da bütirat)' lerinin üretimi ile kolondaki pH seviyesi düşer (40) (41).

Yararlı mikrobiyal bakteriler tarafından uyarılan anti-inflamatuar sitokinlerin üretimiyle mukozal bağışıklıkta iyileşme sağlanır. Mukozal epitel gelişim ve bağırsak bariyer fonksiyonlarında iyileşme gözlenir. Kommensal mikrobiyota tarafından kolonizasyon direncinin artmasıyla enterik enfeksiyonlara karşı koruma artmıştır (42).

Prebiyotik tüketimiyle birlikte kolonda, ikincil metabolitler, antimikrobiyal özelliğe sahip biyoaktif bileşikler, B vitaminleri (biotin, kobalamin, folat, nikotinik asit, pantotenik asit, pridoksin, riboflavin ve tiamin) , K vitamini ve nörokimyasalların (serotonin, gama-aminobütirik asit) üretimi artar (43). Diyet kaynaklı glikolise polifenol ve fitokimyasalların biyolojik dönüşümüyle, konakçıdaki biyoyararlanımı artıran biyoaktif

bileşenlerin (antiinflamatuvar, antikarsinojenik, antimikrobiyal ve antioksidan maddeler) salınmasına yol açar (44).

Prebiyotik bileşiklerin faydalı bağırsak mikrobiyotası ve probiyotik mikroorganizmalar tarafından metabolizması sonucunda ortaya ürünler konakçı üzerine doğrudan ve dolaylı olarak sağlık üzerine yararlı etkiler sağlar. Kısa zincirli yağ asitleri kolon epitel hücreleri için önemli bir enerji kaynağıdır ve bazı faydalı bakteriler için büyüme faktörleri olarak işlev görür. Bu metabolitler aynı zamanda bağırsak bariyeri bütünlüğünün korunması, immünomodülatör fonksiyonlar ve konakçı sinyalleme ile de ilişkilendirilmiştir (45). Prebiyotiklerin, KZYA üretimiyle konakçı üzerinde sağladıkları yararlı etkiler Şekil 3'te gösterilmiştir (27).



Şekil 3. Probiyotik ve prebiyotiklerin etki mekanizması

2.6.7. Simbiyotikler

Simbiyotikler uygun prebiyotik ve probiyotiklerin birlikte bulundukları halleridir. Simbiyotik bir ürün hem probiyotik hem prebiyotik etki yapar (25). İnsan beslenmesinde yaygın olarak kullanılan prebiyotik ve simbiyotikler Tablo 6'da listelenmiştir (26). Sinbiyotikler sadece gıdalara eklenen yararlı mikroorganizmaların daha iyi hayatta kalması için değil, aynı zamanda gastrointestinal sistemde bulunan spesifik doğal bakteri suşlarının çoğalmasının uyarılması için de kullanılırlar (46). Prebiyotikler, kolondaki probiyotiklerin büyümesini uyarırlar. Bu nedenle simbiyotikler kolon sağlığı, hastalıkların önlenmesi veya iyileştirilmesi için terapötik alternatif olarak

kullanılabilirler (47). Bir simbiyotik formül oluştururken dikkate alınması gereken ilk husus, uygun bir probiyotik ve prebiyotik seçimi olmalı ve kullanıldığında konağın sağlığı üzerinde ayrı ayrı olumlu bir etki yapmalarıdır. Probiyotik üzerinde olumlu bir etkiye sahip olması için bir prebiyotik tarafından sahip olunacak spesifik özelliklerin belirlenmesi en uygun yaklaşımdır. Bir prebiyotik sağlık üzerine yararlı etkiye sahip mikroorganizmaların gelişimini seçerek uyarmalıdır. Simbiyotik ürünlerde Bifidobacterium veya Lactobacillus cinsi bakterilerin FOS kombinasyonu en sık kullanılan çeşitlerdendir (26). Prebiyotikler çoğunlukla probiyotik bir suşun büyümesi, fermentasyonu ve bağırsakta geçişinin artması için kullanılırlar. Yani prebiyotiklerin kullanılmasıyla probiyotik mikroorganizmaların oksijenasyon, pH ve sıcaklık gibi çevresel koşullara karşı toleransı artar (48). Probiyotiklerin prebiyotiklerle uyarılması ile bağırsaktaki metabolik aktivitenin, bağırsak yapısının korunması, faydalı mikrobiyotanın geliştirilmesi ve gastrointestinal sistemde mevcut potansiyel patojenlerin inhibisyonunu sağlar (49). Simbiyotikler, istenmeyen metabolitlerin konsantrasyonlarının azalmasına ve ayrıca nitrozaminlerin ve kanserojen maddelerin inaktivasyonuna neden olur. Tüketimleri KZYA, ketonlar, karbon disülfid ve metil asetatların seviyelerinde önemli bir artışa yol açar, bu da potansiyel olarak konağının sağlığı üzerinde olumlu bir etki sağlar (50). Simbiyotiklerin terapötik özellikleri arasında ise antibakteriyel, antikanserojenik ve antialerjik etkileri yer alır. Kolonda sağlıklı bir mikrobiyota sağlayarak konstipasyon ve diyare oluşumunu önlerler. Simbiyotiklerin osteoporozun önlenmesi, kan yağ ve şeker seviyelerinin azaltılması, immünolojik sistemin düzenlenmesi ve anormal hepatik fonksiyonların iyileştirilmesinde önemli etkiler sağladığı gözlenmiştir (29). Bebekler için simbiyotik etki sağlayan besin anne sütüdür. Anne sütü prebiyotik olarak oligosakkarit, probiyotik olarak ise LAB'lerini içerir. Bu nedenle anne sütü bebekler için çok çeşitli sağlık yararları sağlayan simbiyotik bir besindir (51).

Simbiyotikler ; artan Lactobacillus ve Bifidobakteri cins sayısı ve bağırsak mikrobiyotasının dengesinin korunması, siroz hastalarında karaciğer fonksiyonlarında iyileşme sağlama, immün sistemin korunması ve geliştirilmesi, hastaların ameliyat sonrası süreçlerinde ve benzer müdahalelerde bakteriyel translokasyonun önlenmesi ve hastane enfeksiyonlarının insidansının azalmasında önemli etkilere sahiptirler (52).

Tablo 6. İnsan beslenmesinde kullanılan prebiyotik ve simbiyotik örnekleri (26).

Prebiyotik	Simbiyotik
Fruktooligosakkarit (FOS)	
Galaktooligosakkarit (GOS)	
İnülin	Lactobacillus genus bacteria + inulin
Ksilooligosakkaritler (XOS)	Lactobacillus, Streptococcus and Bifidobacterium genus bacteria + FOS
Laktitol	Lactobacillus, Bifidobacterium, Enterococcus genus bacteria + FOS
Laktosükroz	Lactobacillus and Bifidobacterium genus bacteria + oligofructose
Laktuloz	Lactobacillus and Bifidobacterium genus bacteria + inulin
Oligosakkaritler	
Transgalaktooligosakkaritler (TOS)	

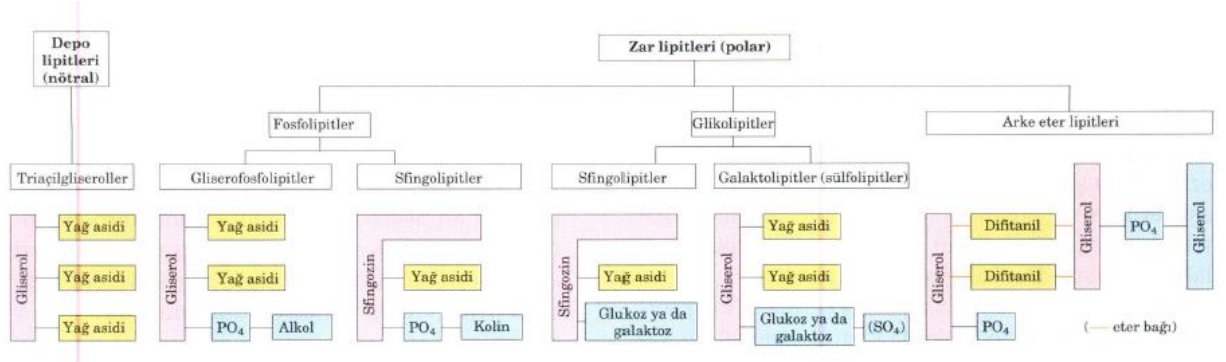
2.7. Lipit Metabolizması

2.7.1. Lipitlerin Yapı ve Biyolojik Önemleri

Yağ asitleri lipitlerin en temel parçalarıdır ve karboksil grubu ile sonlandırılan düz bir hidrokarbon zincirinden meydana gelirler. Suda çözünmeyen ve polar olmayan bir yapıya sahiptirler. Lipitler diyetin en önemli enerji kaynağını oluştururlar ve vücudun temel enerji kaynağıdır. Gıdalarda ve vücutta bulunan yağ asitlerinin karbon zincirlerinin uzunluğu 4 ile 36 karbon atomu arasında değişiklik gösterir. Yağ asitleri; doymuş (SFA), tekli doymamış (MUFA) ve çoklu doymamış (PUFA) olarak sınıflandırılır (53).

Doymuş yağ asitleri tamamen hidrojenizedir, çift bağ içermezler. Bütirik asit, kaproik asit, kaprilik asit, laurik asit ve palmitik asit doymuş yağ asitleri çeşitlerindendir. Doymamış yağ asitleri karbon zincirlerinde bir veya daha fazla çift bağ içerirler. Oleik asit, linoleik asit, α -linolenik asit, araşidonik asit, eiokozapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) doymamış asitleri çeşitlerindendir (54).

Esansiyel yağ asitleri vücudumuzda endojen olarak sentezlenemeyen diyetle dışardan almamız gereken yağ asitleridir. Esansiyel yağ asitleri vücuda alındıklarında cis-linoleik asitten türeyen ω -6 serisi ve α -linolenik asitten türetilen ω -3 serisi meydana gelir. Dengeli bir diyetle ω -6/ ω -3 oranı 1:1 ve 4:1 arasında olmalıdır. ω -6'dan zengin olan batı diyetinde bu oran 10:1 dir (55). (56).



Şekil 4. Depo ve zar lipitlerinin sınıflandırılması

2.7.2. Triaçilgliseroller (Trigliseritler, TG)

Trigliseritler bir gliserol molekülüne ester bağları ile bağlı üç yağ asitinden meydana gelirler. Trigliseritlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri yağ asitlerinin zincir uzunluğuna ve desatürasyon derecesine bağlı olarak değişir. Trigliseritler canlı organizmalarda önemli işlevlere sahiptir. Vücutta enerjinin kullanımı ve membran lipitlerinin sentezi için yağ asitlerinin temel depolanma molekülleridir. Trigliseritler aynı miktarda hidratlanmış glikojenden 6 kat daha fazla enerji depolarlar. Hayvanlarda TG'lerin enerji depoları esas olarak adipositlerde yer alır, ayrıca miyositlerde, hepatositlerde, enterositlerde ve meme epitel hücrelerinde de bulunurlar. Çoğu memelinin enterositlerinde ve hepatositlerinde TG'ler, diyetle alınmış veya endojen olarak sentezlenmiş yağ asitlerini dokular arasında taşıyan lipoproteinlerin birleştirilmesi ve salgılanması için sentezlenir. Vücudun normal homeostazı için TG'ler elzem olmalarına rağmen adipoz dokuda aşırı birikimi sonucu obezite, adipoz olmayan dokularda ise organlarda fonksiyon bozuklukları ile sonuçlanır. Örneğin karaciğerde aşırı TG birikimi insülin direnciyle ilişkilidir (57).

2.7.3. Fosfolipitler

Yapılarında fosfat grubu içeren lipitlerdir. Bir veya daha fazla yağ asiti kalıntısına sahiplerdir. Fosfolipidler, çekirdek yapılarının gliserol (gliserofosfatid) veya amino alkol sfingozin (sfingolipidler) olmasına bağlı olarak gliserofosfatidler ve sfingofosfatidler olarak ikiye ayrılırlar (53).

Gliserofosfolipitler; fosfolipitler olarak da adlandırılırlar. Gliserol molekülünün birinci ve ikinci karbon atomuna ester bağı ile bağlanmış iki yağ asiti, üçüncü karbon atomunda da yüksek polariteye sahip fosforik asit içeren hücre membran lipitleridir. Dört çeşit gliserofosfolipit çeşidi bulunmaktadır bunlar; fosfatidilkolin (lesitin),

fosfotidiletonolamin (sefalin), fosfotidilserin ve fosfotidilinositoldür. Yaygın olarak bulunan fosfolipit ise lesitindir (58).

Sfingolipitler; Sfingolipitler ortak bir yapısal özelliği paylaşan, serinden ve uzun zincirli yağ asitlerinde de novo olarak sentezlenen ve sonrasında seramitlere, fosfosfingolipitlere, glikosfingolipitlere ve diğer türlere dönüşebilen sfingoid bir baz omurgasıdır. Memelilerin temel sfingoid bazı yaygın olarak sfingozin olarak adlandırılır. Seramitler, sfingolipitlerin temel alt sınıflarıdır (58).

2.7.4. Steroller

Steroller bir hidrokarbon yan zinciri, bir alkol grubu ve dört halkalı yapı içeren lipidlerin bir sınıfıdır. Kolesterol birincil hayvansal yağ sterolüdür ve bitkisel yağlarda eser miktarda bulunur. Kolesterol membran lipidlerinin temel bileşenidir ve bir dizi fizyolojik işlevi kontrol eden steroid hormonların öncüsüdür (58). Kolesterol ayrıca yağların ve lipofilik vitaminlerin bağırsaktan emilimi için gerekli olan safra asitlerinin öncüsüdür. Kolesterol vücutta endojen olarak sentezlenir ve diyetle dışardan alınabilir (59).

2.8. Lipitlerin Sindirimi

Lipidlerin sindirimi, ağız boşluğunda, trigliseritleri sindirme sürecine başlamak için dilin arkasında yer alan bezler tarafından salgılanan lingual lipaz enzimi ile başlar. Midede lingual lipaz enzimle birlikte gastrik mukoza tarafından salgılanan gastrik lipaz enzimi ile sindirim devam eder. Mide diyet yağının ve yağda çözünen vitaminlerin emülsifikasyonu için ana bölgedir. Emülsifiye lipidler duodenuma ince damlacıklar halinde girer ve daha sonra safra ve pankreatik sıvı ile fiziksel ve kimyasal değişikliklere uğrar. Emülsifikasyon, duodenumda bağırsak duvarı boyunca hidroliz ve miselizasyon ile devam eder. Safra ve pankreatik sıvı, lipidlerin sindirim ve emilimini etkili bir şekilde sağlamak için pankreatik lipaz, safra tuzları ve kolipaz sağlar (60).

Triaçilgliseroller esas olarak jejunumun üst segmentinde pankreatik lipaz tarafından sindirilir. Bu işlem, emülsiyon parçacıklarının yüzeyinde sıvı-kristalimsi bir ara yüz oluşturur. Pankreatik lipaz, TG molekülünün n-1 ve n-3 pozisyonlarındaki aktivitesi ile 2-monoaçilgliserol (2-MAG) ve serbest yağ asitleri açığa çıkar. 2-monoaçilgliserol ince bağırsaklar tarafından emilebilen baskın formdur. Monoaçilgliserol'ün pankreatik lipazla ileri hidroliziyle de gliserol ve serbest yağ asitleri açığa çıkar. Serbest yağ asitleri bağırsak lümeninden enterositlere alınır ve nötr yağların biyosentezi için kullanılır. Yağ asitlerinin enterositin apikal zarı boyunca alınması ve taşınması için proteinden bağımsız bir

difüzyon modeli ve proteine bağı mekanizmalar kullanılmaktadır. Serbest yağ asitleri enterositlerin içine girdikten sonra komplek lipidleri sentezlemek için endoplazmik retikuluma geçmelidir (60).

Pankreatik lipaz aktivasyonu karmaşıktır ve protein kolipaz, kalsiyum iyonları ve safra tuzlarının katılımını gerektirir. Kolipaz aynı zamanda pankreatik kaynaklı prokolipaz tripsin ile hidrolitik aktivasyon ile oluşturulur. Yaklaşık 100 amino asit kalıntısı içerir ve lipid bağlama yeteneğine sahip hidrofobik bölgeler içerir. Kolipazın pankreatik lipaz ile güçlü bir şekilde birleştiği gösterilmiştir ve bu nedenle enzimin safra tuzu ile stabilize edilmiş misellere bağlanması için bir çapa veya bağlantı noktası olarak işlev görebilir (53). İnce bağırsağın lümeninde yer alan baskın fosfolipit , kolesterol ve safra tuzları da içeren karışık misellerde bulunan fosfotidilkolindir. Fosfolipitlerin sindirimi öncelikle pankreas fosfolipaz A2 ve gıda alımına yanıt olarak pankreas tarafından salgılanan diğer lipazlar tarafından gerçekleştirilir. Bu lipazlar serbest yağ asitleri ve lizofosfotidilkolin vermek üzere fosfolipitlerle etkileşime girerler. Bu lipoliz ürünleri, safra tuzları ile etkileştiklerinde kendiliğinden oluşan karışık misellere katıldıklarında su yağ ara yüzünden çıkarılır (60).

Kolesterolün yaklaşık %50'si bağırsaklardan emilir ve kalanı feçesle atılır. Sadece esterleşmemiş kolesterol enterositler tarafından emilebilir ve safra asiti misellerine geçebilir. Çoğu diyet kolesterolü serbest sterol formunda bulunur ve sadece % 10-15 kolesteril ester olarak bulunur. Daha sonra emilim için serbest kolesterol kolesterol estera tarafından hidrolize edilmelidir. Kolesterol, sulu bir ortamda sadece minimal olarak çözünür ve bu nedenle emilimden önce safra tuzu misellerine bölünmelidir. Genellikle bu misellere TG'ler ve fosfolipidler, iyonize ve iyonlaştırılmamış serbest yağ asitleri, monoasitgliseroller ve lizofosfolipidler ile birlikte karışık miseller oluşturur. Bu miseller, kolesterolün emildiği enterositlerin fırçası kenarlarına taşınır. Emilim bağırsak lümenindeki safra asitlerinin varlığına bağlıdır ve safra asiti havuzuyla doğru orantılıdır (60).

2.9. Lipitlerin Emilimi

Serbest yağ asitleri, serbest kolesterol ve MAG jejunumda parçalanmış diyetel lipitlerin temel ürünleridir. Bunlar safra tuzları ile birlikte hidrofobik ve hidrofilik uç içeren karışık disk şeklinde miseller oluştururlar. Bu nedenle karışık miseller bağırsak lümeninin sulu çevresinde çözünebilirler. Parçacıklar, lipid emiliminin birincil alanına enterositlerin

fırçamsı kenar membranına (mukozal hücre) yaklaşır. Bu zar bağırsak lümeninin sıvı içeriğinden bir tabakası ayrılır. Kısa ve orta zincir uzunluğu yağ asitleri bağırsak mukozası tarafından emilmesi için karışık misellerin yardımını gerektirmez. Kısa zincirli yağ asitleri hücreden doğrudan portal dolaşıma geçer, albümin ile bağlanır ve doğrudan karaciğere taşınır (61).

2.10. Lipitlerin Taşınması ve Depolanması

2.10.1. Lipoproteinler

Lipoproteinler, plazma lipitlerini taşıyan lipit taşıma molekülleridir. Spesifik lipoproteinler, kardiyovasküler hastalıklar ve diğer metabolik hastalıklar için risk faktörleridir. Lipoproteinler trigliserit ve kolesterol esterlerinden yapılmış merkezi bir çekirdek içerirler. Bu çekirdeği çevreleyen bir fosfolipit, serbest kolesterol ve apolipoprotein (apo) karışımıdır. Herhangi bir lipoproteinin protein kısmına apolipoprotein denir. Apolipoproteinler, lipoproteinler arasındaki yapısal ve fonksiyonel ilişkide çok önemli bir rol oynamaktadır. Apolipoproteinler, lipoproteinleri beş ana sınıfa ayırırlar ; şilomikronlar, çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL), orta yoğunluklu lipoprotein (IDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL). Bu sınıflar arasındaki farklılaşma molekülün büyüklüğüne, lipit içeriğine ve içerdiği apolipoprotein tipine bağlıdır (62).

Tablo 7. Plazma lipoproteinlerinin başlıca sınıflandırılması (63).

Tür	Yoğunluk (g/ mL)	Kaynak	Temel lipitler	Temel apolipoproteinler
Şilomikronlar	<0.95	Bağırsak	%85 trigliserit	B48, AI, AIV, E, CI, CII, CIII
Şilomikron kalıntıları	<1.006	Şilomikron'dan türetilmiştir.	%60 trigliserit	B48, E
VLDL	<1.006	Karaciğer	%20 kolesterol %55 trigliserit %20 kolesterol	B100, E, CI, CII, CIII
IDL	1.006-1.019	VLDL'den türetilmiştir.	%35 kolesterol %25 trigliserit	B100, E
LDL	1.019-1.063	IDL'den türetilmiştir.	%60 kolesterol %5 trigliserit	B100
HDL	1.063-1.21	Karaciğer, bağırsak, plazma	%25 fosfolipit %20 kolesterol %5 trigliserit	AI, AII, CI, CII, CIII, E
Lp (a)	1.05-1.09	Karaciğer	%60 kolesterol %5 trigliserit	B100, apo (a)

Apo; apolipoprotein, IDL; orta yoğunluklu lipoprotein, LDL; düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL; yüksek yoğunluklu lipoprotein, VLDL; çok düşük yoğunluklu lipoprotein.

Şilomikronlar lipoprotein parçacıklarının en büyüğüdür. İnsan şilomikronları bağırsak hücrelerinde sentezlenir ve apoB48 formundadır. Şilomikronlar diyetle alınan lipiti karaciğer, kas ve yağ dokusuna iletir. Karaciğere verilen lipitlerin çoğu şilomikron kalıntıları şeklindedir. Triaçilgliseroller diyetle ve şilomikronlarda en bol bulunan lipitlerdir (64).

Çok düşük yoğunluklu lipoproteinler , plazmada endojen olarak üretilen trigliseritler için ana taşıma aracını oluşturur ve karaciğerde sentezlenirler. Bu lipoproteinler çoğunlukla apoB 100 formunda bulunurlar ve ApoC polipeptit, ApoE formunda da bulunurlar. Düşük yoğunluklu lipoproteinler, plazmada kolesterol ve kolesterol esterlerin ana taşıyıcısını oluşturur ve bu lipoproteinler, ana apoproteinleri olarak apoB100 formunu içerirler. Yüksek yoğunluklu lipoproteinler, insan lipoproteinlerinin en ağır ve en küçükleridir ve ana protein kısımları olarak apoproteinler AI ve AII içerir (64).

Plazma lipoproteinlerinin apoprotein kısımları, plazma lipoproteinlerinin biyogenezi, taşınması ve metabolizmasında önemli işlevlere sahiptir. AI, AII, AIV B48, B100, CI, CII, CIII, D, E ve apo(a) olmak üzere insan genomundan haritalanmış on bir lipoprotein bulunmaktadır. Bu apoproteinlerin amino asit dizileri bir hidrofobik bir tarafta hidrofilik polar amino asitlerin yer aldığı amfipatik bir sarmal oluştururlar. Bu özellikler apoproteinlerin lipitleri sulu bir ortamda taşıma özelliğine katkıda bulunur (64).

Lipoprotein lipaz (LPL), hepatik lipaz ve lesitin kolesterol-açıl-transferaz (LCAT) plazma lipoprotein metabolizmasında yer alan fizyolojik öneme sahip enzimlerdir. Lipoprotein lipaz başta kas ve yağ dokusu olmak üzere endotel hücreler üzerinde bulunan hidrolitik bir enzimdir. Enzim normalde plazmada çok düşük konsantrasyonlarda bulunur ancak heparin enjeksiyonu ile salınabilir. Hepatik lipaz, hepatosit hücre zarlarında bulunan ve intravenöz heparin enjeksiyonuyla plazmaya salınabilen farklı bir hidrolitik enzimdir. Lesitin kolesterol-açıltransferaz, plazmada bulunan bir yağ asidinin fosfatidil kolinin 2 pozisyonundan kolesterole transferini katalizleyen bir enzimdir (64).

2.10.2. Şilomikronların Metabolizması

Şilomikronlar ince bağırsaktan diyetle alınan lipitlere yanıt olarak salınır. Şilomikronlarda taşınan trigliseritlerin metabolizması, bu partiküllerin boyutunda belirgin bir azalma ile sonuçlanır ve bu da kolesterol esterlerinde zenginleştirilmiş ve Apo E bulunan şilomikron kalıntılarının oluşumuna yol açar. Şilomikron yüzeyindeki apolipoprotein (apoA ve C) ve fosfolipitlerin parçacıklarının boyutu azaldıkça diğer

lipoproteinlere (başlıca HDL) transfer edilirler. Apo CII' nin şilomikronlardan HDL' ye transferi, LPL' nin trigliseritleri daha da parçalama yeteneğini azaltır. Bu şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından dolaşımdan temizlenir. Şilomikron kalıntıları üzerindeki apoE, LDL reseptörüne bağlanır ve tüm reseptörler hepatositler tarafından alınır. ApoE, bu işlem için çok önemlidir çünkü ApoE' de meydana gelebilecek mutasyonlar, azalmış şilomikron klerensine ve artmış plazma kolesterol ve trigliserit seviyelerine neden olabilir. Ekzojen lipoprotein yolağı, enerji kullanımı ve depolanması için diyet yağ asitlerinin kas ve yağ dokusuna etkili bir şekilde aktarılmasıyla sonuçlanır. Kolesterol karaciğere verilir, VLDL ve safra asitlerinin oluşumu için kullanılabilir (65).

2.10.3. VLDL Metabolizması

VLDL partikülleri, LPL tarafından hidrolize edilen trigliseritler ve yağ asitlerinin salındığı periferel dokulara taşınırlar. Bu süreç şilomikronların metabolizmasıyla benzerdir ve şilomikronlar ile VLDL molekülleri arasında yarış vardır. Yüksek seviyelerde şilomikronlar VLDL' nin geçişini engelleyebilir. Trigliseritlerin VLDL' den uzaklaştırılması, VLDL kalıntılarının (IDL) oluşumuyla sonuçlanır. Bu IDL partikülleri kolesterol esterlerinde kısmen zenginleştirilmiştir ve HDL partiküllerinden ApoE elde eder. Şilomikron kalıntılarının giderilmesine benzer bir yolda bu IDL partikülleri, ApoE' nin LDL reseptörlerine bağlanması yoluyla karaciğer tarafından dolaşımdan çıkarılabilir. Ayrıca, şilomikron kalıntılarının büyük çoğunluğu karaciğer tarafından dolaşımdan hızla temizlenirken, IDL parçacıklarının sadece bir kısmı temizlenir. IDL moleküllerinde kalan trigliseritler hepatik lipaz ile hidrolize edilir ve değiştirilebilir apolipoproteinler IDL partiküllerinden LDL oluşumunu sağlayan lipoproteinlere aktarılır. LDL partikülleri ağırlıklı olarak kolesterol esterleri ve Apo B100 içerir. LDL, VLDL metabolizmasının bir ürünüdür (65).

2.10.4. LDL Metabolizması

Plazma LDL seviyesi , karaciğerde LDL reseptörlerinin sayısı tarafından düzenlenen LDL üretim hızı ve LDL klerens oranı ile belirlenir. Plazmada VLDL' den LDL üretim hızı özellikle, yüksek LDL reseptör aktivitesine sahip hepatik LDL reseptör aktivitesi ile belirlenir, bu da IDL alımındaki bir artış nedeniyle LDL üretiminde bir azalmaya neden olur. Düşük LDL reseptör aktivitesi ise IDL alımındaki bir azalmaya bağlı olarak LDL üretim oluşumunda bir artış ile sonuçlanır. Dolaşımdaki LDL' nin yaklaşık %70'i hepatosit LDL reseptörü aracılı endositoz yoluyla temizlenir, geri kalanlar ekstrahepatik

dokular tarafından alınır. Hepatik LDL reseptörlerinin sayısındaki artış LDL klerensini arttırır ve bu da plazma LDL seviyelerinde bir azalmaya yol açar. Tersine, hepatik LDL reseptörlerindeki bir azalma LDL klerensini yavaşlatır ve bu da plazma LDL seviyelerinde bir artışa neden olur. Bu nedenle, hepatik LDL reseptörlerinin seviyesi, plazma LDL seviyelerinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (65).

2.10.5. HDL Metabolizması

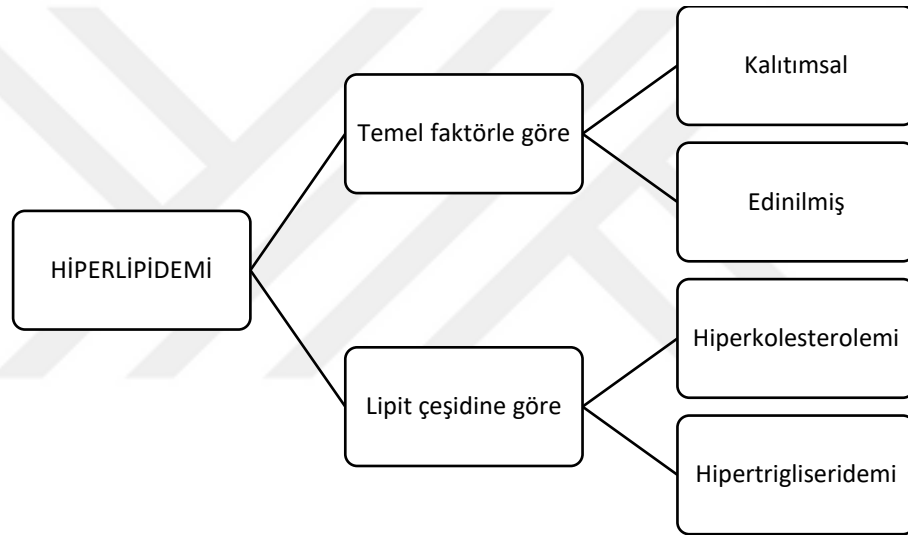
Lipazlar ve transfer proteinler HDL partiküllerinin boyutunun ve bileşiminin belirlenmesinde önemli rol oynarlar. HDL partiküllerinin merkezinde taşınan kolesterol ester trigliserit karşılığında ApoB içeren partiküllere aktarılabilir. Bu transfere kolesterol ester transferaz protein (CETP) aracılık eder ve daha sonra lipazlar tarafından metabolize edilen trigliseritlerle zenginleştirilmiş HDL oluşur. İnsanlarda CETP eksikliğinde yüksek HDL kolesterol seviyeleri oluşur. HDL ile taşınan kolesterol öncelikle karaciğere ulaştırılır (65).

HDL'nin fonksiyonu ters kolesterol taşıyıcı olarak adlandırılır. HDL hücrelerden ve diğer lipoproteinlerden esterleşmemiş kolesterolü uzaklaştırır ve safrayla atılmak üzere karaciğere geri verir. HDL hem karaciğer hem de ekstrahepatik hücrelerdeki reseptörlere bağlanma yeteneğine sahiptir. Reseptörler HDL'ye özgü olabilir, ancak HDL'nin apoE bileşeninden bağlanabileceği LDL reseptörünü de içerebilirler. HDL, bileşimindeki apoA-I aracılığıyla LCAT enzimi aktive eder. Bu enzim, yağ asitlerinin fosfatidilkolinin C-2 konumundan serbest kolesterole transferini katalize ederek serbest kolesterolden kolesterol esterler oluşturur. Serbest kolesterol substratı, hücrelerin plazma zarından veya diğer lipoproteinlerin yüzeylerinden türetilir. Bu reaksiyondan kaynaklanan kolesterol esterler daha sonra CETP olarak adlandırılan bir transfer proteininin aracılık ettiği plazma lipoproteinleri arasında kolayca değişebilir. Lesitin kolesterol açıl transferaz, serbest kolesterol alarak ve ester formunu üreterek, kolesterolün hepatik olmayan hücrelerden ve diğer lipoproteinlerden net transferini sağlar. Daha sonra kolesterol esterler, HDL'den LDL'ye CETP transferini takiben, HDL ile ilişkili olarak doğrudan veya karaciğere LDL ile aktarılabilir. Kolesterol esterleri karaciğer hücrelerine bırakıldıktan sonra, kolesterol esteraz tarafından hidrolize edilir ve serbest kolesterol safra içinde safra tuzu olarak atılır. Bu süreç, kolesterolün vücuttan atılmasının ana yoludur. HDL'nin bu özelliklerinin net etkisi periferik hücrelerden ve diğer lipoproteinlerden kolesterol esterleri olarak alınması ve karaciğere geri döndürülmesidir (53).

2.11. Hiperlipidemik Bozukluklar

Hiperlipidemi kan dolaşımında yağ asitleri, kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipit ve trigliseritler gibi lipidlerin anormal seviyeleriyle karakterize edilen bir bozukluktur (66). İnsan vücudu içerisinde bulunan organ ve sistemlerin homeostazını korumakla görevli karmaşık bir makinedir. İstenmeyen herhangi bir değişiklik hastalık durumuna yol açar ve homeostazın bozulmasına neden olur (67). Hiperlipidemi serbest oksijen radikallerinin önemli miktarda artmasına bağlı olarak oksidatif strese sebep olur bu durum da başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere çeşitli hastalıkların oluşumuna yol açar (68).

Hiperlipidemiyin sınıflandırılması Şekil 5’te gösterildiği gibidir (69).



Şekil 5. Hiperlipidemiyin sınıflandırılması

Hiperkolesterolemi; kanda artmış kolesterol seviyesi görülür.

Hipertrigliseridemi; kanda artmış trigliserit seviyesi görülür.

2.11.1. Kalıtsal (birincil) Hiperlipidemi

Fredrickson kalıtsal sınıflamasına göre ailevi hiperlipidemi, lipoproteinlerin elektroforezi veya ultrasantrifügasyon modeli temelinde tip1, tip2, tip3, tip4 ve tip5 olmak üzere beş sınıfa ayrılır (70). Bu sınıflama daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kabul edilmiştir. Bu yöntem doğrudan HDL kolesterolü kullanmaz ve bu koşullara sebep olabilecek genleri ayırt edebilir (66).

2.11.2. Edinilmiş (ikincil) Hiperlipidemi

İkincil dislipoproteinemi olarak da adlandırılır ve plazma lipoprotein metabolizmasında değişikliklere neden olur. Edinilmiş hiperlipidemi de birincil hiperlipideminin şeklinde olabilir ve benzer sonuçlar gösterebilir (71). Edinilmiş hiperlipideminin en yaygın nedenleri şunlardır; diyet (artmış doymuş yağ tüketimi, aşırı kalori alımı), kilo artışı, ilaçlar (diüretik, β -bloker, östrojenler), diyabet, alkol tüketimi, hipotiroid, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom (72).

Genel olarak hiperlipideminin ana nedeni diyet alışkanlıklarında meydana gelen değişimlerdir. Bunlar özellikle günlük alınan toplam kaloringin %40'ından fazlasını yağdan almak, tüketilen yağın çoğunluğunu doymuş yağ içermesi ve kolesterol içeriğinin yüksek olmasıdır (67). Plazma lipit seviyeleri büyük ölçüde yaşam tarzına bağlıdır. Örneğin batı diyet kültürü yüksek yağlı ve yüksek kolesterolü yeme alışkanlıklarına sahiptir ve yaygın olarak hiperlipidemiye bağlı hastalıklar gözlenir. Obezite diyabet ve hipotiroidizm gibi bozukluklar da hiperlipidemi riskini artırır (63).

2.11.3. Hiperlipideminin Semptomları

Hiperlipidemi genellikle belirgin bir semptomla sahip değildir. Genellikle aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların bulgularıyla belirlenirler. Semptomlar göğüs ağrısı, kalp krizi veya inme olabilir. Kalp ve beyin damarlarında tıkanıklık meydana gelebilir. Obezite ve glukoz intoleransının gelişme oranı normal bireylere göre daha yüksektir (69).

Kan kolesterol düzeyi yüksek olan hastalar veya ailesel bozukluğu olan hastalarda cilt altında özellikle de göz altında kolesterol birikimi olan ksantomlar gelişebilir. Aynı zamanda yüksek trigliserit seviyeleri olan hastaların vücutlarındaki farklı bölgelerde çok sayıda sivilce benzeri lezyon gelişebilir (68).

2.11.4. Hiperlipideminin Tanısı

Hiperlipidemi tipik olarak hiçbir belirti göstermez ve sadece kan testi ile tespit edilebilir. Hiperlipidemi taraması 'lipit profili' adı verilen bir kan testi ile yapılır. Ulusal kolesterol eğitim programı (NCEP)' na göre tarama 20 yaşından itibaren başlanmalı ve normale her beş yılda bir tekrarlanmalıdır. Lipit değerlerinin sınıflandırılması aşağıdaki Tablo 8'de gösterilmiştir (69).

Tablo 8. Kan lipit değerleri (69).

Lipitler	İstenen değer	Sınır	Yüksek risk
Kolesterol	< 200 mg/dl	200-239 mg/dl	240 mg/dl
Trigliserit (TG)	< 140 mg/dl	150-199 mg/dl	200-499 mg/dl
HDL kolesterol	60 mg/dl	40-50 mg/dl	<40 mg/dl
LDL kolesterol	60-130 mg/dl	130-159 mg/dl	160-189 mg/dl
Kolesterol/HDL oranı	4.0	5.0	6.0

Plazma kolesterolünün (serum tainlerinden yaklaşık% 3 daha düşük), trigliserit ve HDL seviyelerinin 12 saatlik veya daha uzun bir aılıktan sonra ölçülmesi önemlidir, çünkü tokluk durumunda trigliserit seviyesi yüksek çıkabilir(67).

Değişkenliği en aza indirmek ve güvenilir bir taban çizgisi elde etmek için hasta stabil bir diyet ve kilodayken ve akut hastalık yokken 1 ila 8 hafta arayla iki belirleme önerilir. Toplam kolesterol 200 mg / dL' den fazlaysa, ikinci bir belirleme önerilir. Bir lipit anormallliği onaylandıktan sonra değerlendirmenin ana bileşenleri hastanın öyküsü (yaş, cinsiyet ve eğer kadınsa, menstrüel ve östrojen takviye durumu), fizik muayene ve laboratuvar bulguları incelemeleridir (67).

Tam bir öykü ve fizik muayene içermelidir, bunlar ; bireyde kardiyovasküler risk faktörlerinin veya kardiyovasküler hastalığın varlığı değerlendirilmelidir, ailede kardiyovasküler hastalık veya lipit bozuklukları öyküsü, eş zamanlı ilaçlar dahil olmak üzere ikincil hiperlipideminin nedenlerinin varlığı veya yokluğu, ksantom, karın ağrısı, pankreatit, böbrek veya karaciğer hastalıkları varlığı veya yokluğunun detaylı olarak sorgulanması ve belirlenmesidir. Diyabet varlığı kardiyovasküler hastalık risk eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Yani diyabetli bireylerin kan lipit seviyelerinin düzenli olarak değerlendirilmesi kardiyovasküler hastalıkların gelişim riskinde azalma sağlayacaktır (67).

2.11.5. Hiperlipideminin Tedavisi

1987'de Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH), sağlık uzmanları bilgilendirmek ve genel olarak hiperlipideminin test, değerlendirme, izleme konularında bilgi vermek amacıyla Yetişkin Tedavisi Paneli (YTP) tarafından yönetilen NCEP'i kurdu. Yetişkin tedavi paneli' nin önemli bir kriteri hastanın kardiyovasküler hastalık riskine dayanarak hiperlipidemi için tedavi hedeflerinin geliştirilmesidir. Yetişkin tedavi paneli; ilaç tedavisi ve terapötik yaşam tarzı değişiklikleri olarak iki tedavi yöntemi önermektedir (67).

İlaç Tedavisi: LDL başlıca aterojenik lipoprotein olduğundan bu lipoprotein azaltılması tedavinin temel amacıdır. Monoterapinin hiperlipideminin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir ancak daha etkili bir yaklaşım için kombinasyon tedavisi gerekebilir. Mevcut antihiperlipidemik ilaçlar statinler, fibrik asit türevleri, safra asidi bağlama reçineleri, nikotinik asit türevleri ve kolesterol emilimini engelleyen ilaçları içeren beş ana sınıf içerir (68).

Statinler (Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin), HMG-CoA redüktaz inhibitörleridir ve karaciğerde kolesterol sentezini inhibe ederler (66).

Safra asidi bağlama reçineleri (Kolestiramin, Kolestipol, Colesevalam) oldukça pozitif yüklüdürler ve negatif yüklü safra asitlerini bağlarlar. Büyük boyutları nedeniyle, bu reçineler emilmez ve dolayısıyla bağlı safra asitleri dışkıyla atılır (66).

Fibrik asit türevleri (Klofibrat, Gemfibrozil, Benza fibrat, Fenofibrat) peroksizom proliferator aktive eden reseptör alfa (PPAR- α) agonistleri olarak lipid metabolizmasını etkilerler (66).

Nikotinik asit türevleri (Niasin) , suda çözünebilen bir vitamindir ve dislipidemi tedavisinde kullanılır. Niasin, serbest yağ asitlerinin karaciğere taşınmasını azaltan ve hepatik trigliserit sentezini azaltan hormona duyarlı lipaz ile trigliseritlerin lipolizini inhibe eder. Karaciğerde niasin apo B degradasyonunu arttıran yağ asitlerinin hem sentezini hem de esterleşmesini inhibe ederek trigliserit sentezini azaltır.

Kolesterol emilimini engelleyen ilaçlar (Ezetimibe) , kolesterolü ince bağırsağın duvarına taşıyan henüz tanımlanmamış bir sterol taşıyıcıyı bloke eden seçici bir kolesterol emilim inhibitörüdür.

Terapötik yaşam tarzı değişiklikleri : Yaşam tarzında yapılabilecek değişiklikler kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi, metabolik sendrom, obezite gibi hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde önemli etkiye sahiptirler (73). Diyet müdahalesi, orta derecede egzersiz ve kilo kaybı gibi yaşam tarzı değişiklikleri hiperlipidemi için ilk basamak tedavilerdir ve düşük riskli hastalarda hafif dislipidemi için yeterli olabilir. Diğer tüm tedaviler terapötik yaşam tarzı değişikliklerine dayanmalıdır (74). Kardiyovasküler hastalık saptanmış bireylerde diyet tedavisi ve ilaç tedavisi birlikte yürütülmelidir. Çoğu hastada diyetle LDL kolesterol seviyesinde %10-15 arasında

azalma sağlanmaktadır. Hipertrigliseridemi genellikle total kalori, basit şeker, yağ ve alkol tüketiminin azaltılmasıyla düşürülebilir. Diyet değişiklikleri aşamalı olarak bireyselleştirildiğinde ve uygulandığında en iyi sonucu verir. Aile üyelerinin katılımı diyet değişikliğinin sürdürülmesinde en önemli faktörlerden biridir. Yüksek trigliseritli bireylerde öncelikle alkol ve basit şeker tüketimi sınırlandırılmalıdır. Şilomikronemi sendromlu hastalar, şilomikron üretimini azaltmak için başlangıçta yağdan %10'dan daha az kalori içeren bir diyet gerektirebilir. Yürüyüş gibi günlük orta dereceli egzersizler trigliserit seviyelerini azaltmaya yardımcı olabilir. Egzersiz özellikle yüksek trigliserit düzeyleri, düşük HDL kolesterol ve orta derecede yüksek LDL kolesterol seviyelerine sahip olan obez, insülin dirençli hastalarda yararlı olmaktadır. Kilo kaybı çok etkilidir ve orta derecede hipokalorik bir diyetle birleştirilen bir egzersiz programı lipid seviyelerinde ve glukoz toleransında önemli iyileşmeler sağlamaktadır. Metabolik sendromlu bireylerde ılımlı kilo kaybı dislipidemi, yüksek kan basıncı ve glukoz toleransında iyileşme sağlamaktadır (63). Doymuş yağ, trans yağ, yüksek kolesterolü gibi çeşitli diyet yağlarının etkileri kapsamlı olarak araştırılmıştır (73). Mevcut öneriler doymuş yağların ve trans yağların alımını kısıtlamak ve kompleks karbonhidratlar, çoklu doymamış yağlar ve tekli doymamış yağların yerini almaktır (75). Günlük diyetimizin total yağ içeriğindeki doymuş yağ oranı < %7, trans yağ oranı < %1, kolesterol <200 mg olmalıdır. Günlük 30 g lif alımı önerilmektedir. Vitamin, mineral, antioksidan ve fitokimyasallardan zengin sebze ve meyve tüketiminin günlük en az 4-5 porsiyon olması önerilmektedir (73). Doymuş yağlar, LDL' nin reseptör aracılı klerensini azaltarak plazma kolesterol seviyelerini yükseltir. Yüksek kolesterol alımı, reseptör aracılı LDL katabolizmasını azaltarak ve LDL sentezini artırarak plazma kolesterolünü yükseltir. Trans yağlar, en az bir trans çift bağa sahip doymamış yağ asitleridir; sıvı bitkisel yağlar kısmen hidrojene edildiğinde margarinlerde kullanılan yarı katı yağları üretmek ve kısaltmak için üretilirler. Trans yağlar LDL kolesterolü yükseltir ve HDL kolesterolü azaltır ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynarlar (63). Balık yağı EPA ve DHA bakımından zengindir ve trigliserit seviyesinin düşürülmesini sağlar. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için 1g/gün EPA ve DHA takviyesi önerilmektedir (76). Diğer diyet bileşenleri plazma lipid seviyelerini etkileyebilir. Örneğin yulaf, kepek, psilyum gibi suda çözülebilen lifler bağırsaktaki safra asitlerini bağlar, kolesterol atımını artırır ve LDL kolesterol seviyesinde azalma sağlarlar (63).

Fermente gıdaların spesifik miktarlarının veya konsantrasyonlarının sağlıkla ilişkili çok yönlü etkilerinin araştırıldığı hayvan ve insan çalışmaları lipid profilinde, enerji metabolizmasında, oksidatif strese ve immün sistemde fermente gıdaların iyileşme sağladığını görmüşlerdir (77). Sağlık üzerine çeşitli olumlu yararları nedeniyle biyoaktif fonksiyonel bileşiklerin diyetdeki tüketimleri artmıştır (78). Bu biyoaktif fonksiyonel bileşikler arasında en yaygın olanlar ise probiyotik, prebiyotik ve simbiyotik kaynaklardır (79). Probiyotik organizmalar genellikle fermente gıdalarda bulunur ve süt ürünleri probiyotik organizmaların oluşmasında belirleyici bir rol oynar (80). Tahıllar, dünyanın birçok yerinde insan beslenmesi için kullanılan çok önemli ürünlerdir. Tahıllar içerdikleri suda çözünür lifler (β -glukan, arabinoksilan), oligosakkaritler ve dirençli nişasta içerikleri ile prebiyotik etkiye sahiptirler. Tahıl taneleri fermantasyon için çok iyi substratlardır ve tarhana gibi fermente tahıl gıdalarında baskın mikroorganizmalar LAB'dir. (81). Tarhana ana bileşikleri yoğurt ve buğday unu olan fermente bir tahıl gıdasıdır (18). Tarhananın yüksek besin değeri, probiyotik bakteri zincirleri ve prebiyotiklerden dolayı simbiyotik ve fonksiyonel bir gıda olduğuna dikkat çekilmektedir (82). Laktik asit bakterileri hiperkolesterolemi üzerine yararlı potansiyel araçlar olarak kabul edilmektedir. Lactobacilliler safra asitleri oluşturmak için safra tuzlarının dekonjugasyonuna katılan böylece misel oluşumunu, bağırsaktan kolesterol emilimini ve kolesterolün enterohepatik dolaşımını inhibe eden enzimlerdir (83).

2.12. İnsülin Direnci

İnsülin pankreasta bulunan Langerhans adacıklarının β hücreleri tarafından salgılanan peptit yapılı anabolik bir hormondur. İnsülin, öncüsü proinsülin olarak sentezlenir (84). İnsülin glukoz alımını ve karaciğer, kas, adipoz doku hücrelerinde glikojen olarak depolanmasını modüle ederek vücuttaki karbonhidrat ve lipid metabolizmasında önemli rol oynar (85). İnsülin direnci, hedef dokulardaki normal insülin seviyesine başarısız bir yanıt veren patolojik bir durumdur. İnsülin eksikliğinden veya salgılanmasındaki veya kullanımındaki bozulmadan dolayı, insülinin glukoz kullanımını uyarma kapasitesinin azalmasıyla tanımlanır. Periferik insülin direnci, kompensatuar hiperinsülinemi olarak bilinen bir süreçte pankreas β hücrelerinden daha fazla insülin salgılamasına neden olur (86). İnsülin adipoz doku ve karaciğerde trigliserit depolanmasını ve yağ asit sentezini uyarır. Yağ asidi sentezi, asetil-CoA karboksilazın aktivasyonu ve artan fosforilasyonu ile artırılırken, yağ oksidasyonu karnitin açıltransferazın inhibisyonu ile bastırılır. Trigliserit sentezi, gliserol fosfatın esterleştirilmesiyle uyarılırken, trigliserit bozulması,

hormona duyarlı lipazın fosforilasyonu ile bastırılır. Kolesterol sentezi, kolesterol esterazın fosforilasyonu ile inhibe edilirken kolesterol sentezi, HMG Co-A redüktazın aktivasyonu ve defosforilasyonu ile artar (84). İnsan adipoz dokusu, derin ve yüzeysel bir kompartıman içeren viseral adipoz doku (VAD) ve deri altı (subkutan) yağ dokusundan (SAD) oluşur (87). Cinsiyete özgü farklılıklara bağlı olarak tüm vücuttaki VAD oranı %6- %20 arasında SAD ise %80- %90 arasında değişmektedir (88). Adipoz dokunun, başlıca metabolik görevlerine ek olarak, farklı adipokinlerin, sitokinlerin ve serbest yağ asitleri gibi yağdan türetilmiş metabolitlerin salgılanmasının aracılık ettiği endokrin fonksiyonlara da sahiptir. (89). Bu endokrin fonksiyonlar gıda alımını, enerji tüketimini ve glukoz homeostazını düzenlemek için karaciğer, kas ve pankreatik β hücrelerini etkileyebilirler. Adipoz dokunun sahip olduğu bu fonksiyonlar obezitenin bileşenleri olan insülin direnci ve Tip2 diyabet gelişimine katkıda bulunabilir (90). Postprandiyel durumda adipositlere hücre içi glukoz taşınması GLUT4 aracılığıyla insüline bağlıdır ve adipoz dokunun insülinle uyarılan tüm vücut glikoz alımının yaklaşık % 10' unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (91).

Çok sayıda kanıt, adipoz dokunun artışı ve adipoz doku inflamasyonunun insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu durum insülinin yağ dokusu ve iskelet kası gibi periferik dokulardaki reseptörüne bağlanmasına azalmasına neden olur. Glukozun çevresel dokular tarafından insülininden bağımsız bir şekilde alınması olan glukoz etkinliğinden farklıdır. İnsülin hepatik glukoz çıkışını inhibe eder ve her ikisi de insülin direnci varlığında azaltılmış olan karaciğerdeki lipogenezini uyarır. İnsülin sinyal yollarının bu şekilde duyarsızlaştırılması ayrıca periferik dokularda glukoz alımını engeller ve yağ dokusunda lipolizi uyarır. Azalan insülin duyarlılığını telafi etmek için öglisemiye sürdürmek amacıyla insülin sekresyonu artar. Pankreas beta hücreleri, azaltılmış insülin duyarlılığını (β hücre disfonksiyonu olarak adlandırılır) telafi etmek için yeterli insülin salgılayamazsa, hiperglisemi ortaya çıkarak glikoz intoleransına ve sonunda tip2 diyabete yol açacaktır (92). Artmış viseral adipoz doku kan glukoz homeostazı anomalileri, plazma trigliserit seviyelerinin yükselmesi, plazma LDL kolesterol seviyesinin artmasına, plazma HDL kolesterol seviyesinin azalmasına ve bu nedenle oluşma riski artan Tip2 diyabet, kardiyovasküler hastalıkları oluşuma yol açabilir. Viseral adipoz doku, portal venede karaciğere verilen çok miktarda serbest yağ asidi, hormon ve sitokin salgılar. Salgılanan ürünler karaciğerdeki hepatositler ve çeşitli bağışıklık hücreleri ile etkileşime girer (93). Hepatik insülin direnci ve VAD hacmi

arasında pozitif ilişki bulunmaktadır (94). İnsanlarda ve kemirgenlerde yapılan çalışmalar hepatik trigliseritin aşırı birikmesine yol açan mekanizmaların temel olarak periferik yağ dokusundan karaciğere artan serbest yağ asidi (SYA) iletimi ve daha fazla de novo lipit sentezi ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (93). Yüksek yağlı diyetlerle beslenen kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalar, serbest yağ asitlerinin hepatik insülin direncinin tetiklenmesinde önemli bir rol oynadığını doğrulamıştır (95).

2.13. Yüksek Yağlı Diyetin Hastalıklarla İlişkisi

Uzun yıllardır yüksek yağ içeriğine sahip diyetler KVH ve obezite ile ilişkisinden dolayı önerilmemektedir. 1981 ve 2007 yılları arasında yayınlanan prospektif kohort çalışmalarının meta-analizi böyle bir ilişkiyi desteklememiştir (96) ancak 2015 yılında ABD Tarım ve Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan diyet kılavuzunda diyetteki toplam yağ alımından ziyade diyetteki yağın türünün (doymuş yağ, doymamış yağ, trans yağ) önemli olduğu belirtilmiştir (97). Bu öneri, yağ miktarının ve kaynağının konakçı üzerinde farklı etkilere sahip olabileceğini ve bu yağ aracılı etkilerin bir kısmının bağırsak mikrobiyotasında indüklenen değişikliklerle iletilindiğini gösteren mekanik çalışmalar ile desteklenmektedir. Yağ açısından zengin bir diyetle modifiye edilen bir bağırsak mikrobiyotası, lipopolisakkarit (LPS) meydana getiren bakterilerin aşırı artışıyla ‘metabolik endotoksemi’ olarak adlandırılan ve proinflamatuvar bir durum olan dolaşımda yüksek LPS seviyelerine yol açar. LPS daha sonra hematopoetik hücrelerdeki TLR4 ve CD14 aracılığıyla kilo kazanımına ve adipoz doku artışına, beyaz yağ dokusundaki inflamatuvar belirteçlerin artışı ve insülin direnci gelişimine sebep olur (98). Metabolik endotoksemi sıkı eklem proteinleri olan occludin ve claudin’ in gen ekspresyonlarının azalmasıyla bağırsak geçirgenliğinin azalmasına yol açar (99). Meydana gelen bu yan etkiler özellikle doymuş yağdan zengin beslenmeyle meydana gelmektedir. Doymuş yağ içeriği zengin olan diyetler artmış beyaz yağ dokusu inflamasyonu ve metabolik hastalıklarla ilişkiliyken doymamış yağ içeriği bakımından zengin olan diyetler ise anti-inflamatuvar etki ve metabolik sağlığı iyileştirici etkiyle ilişkili bulunmuştur (100).

Metabolik sendrom terimi kardiyovasküler hastalıklar ve tip2 diyabet riskini arttıran metabolik bozuklukların kombinasyonunu tanımlamak için kullanılır (101). Metabolik sendrom yüksek yağlı sağlıklı bir diyetin yol açtığı dislipidemi, hiperglisemi, yüksek tansiyon ve insülin direnciyle indüklenebilir (102). Metabolik sendromun bileşenleri arasında obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve hipertansiyon yer alır (103).

Metabolik sendromun dünya çapında yaygınlığı, coğrafi kökenlere ve incelenen popülasyonların bileşimine bağlı olarak % 10 ila % 84 arasında değişmektedir (104). Metabolik sendromun prevalasından kaynaklanan tıbbi bozukluklar 20.yüzyılın sonlarında hızla artmıştır ve dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (105). Yaşam şekli, perinatal süreç, epigenetik gibi birçok faktör metabolik sendromun gelişmesinde önemli rol oynamaktadır (106). Metabolik sendrom 5 faktörden en az 3'ünün ortaya çıkmasıyla karakterize edilir bu faktörler 1- abdominal obezite (bel çevresi kadın >88 cm, erkek >102cm) ,2- yüksek trigliserit (>150 mg/dL), 3- azalmış HDL kolesterol (kadın <50 mg/dL, erkek <40 mg/dL), 4- yüksek kan basıncı (sistolik >130 mmHg, diastolik >85mmHg), 5- yüksek açlık kan glukozu (>100 mm/dL) (107). Bu sendromun önlenmesinde ve tedavisinde farmakolojik olmayan ve en etkili olan yöntem beslenme alışkanlıklarında ve yaşam şeklinde meydana getirilen değişikliklerdir (108).

Kentleşme süreci ve bunun sonucunda ortaya çıkan yaşam tarzı değişiklikleri kronik hastalıkların, özellikle de KHV'nın oranlarında önemli bir artışa katkıda bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında ölümlerin en sık görülen nedenidir ve ciddi ekonomik kayıplardan ve önemli sağlık harcamalarından sorumludurlar (109). Genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşim aracılığıyla başta visceral yağ olmak üzere yağ birikimi artar ve sistemik inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynayan risk faktörleri artar (110). Bu risk faktörleri arasında hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol yer alır. Bağırsak mikrobiyotası birçok biyokimyasal reaksiyondan sorumludur ve metabolik durumun önemli bir düzenleyicisi olarak kabul edilir. Disbiyozis olarak bilinen mikrobiyotanın bozulması birçok bulaşıcı olmayan kronik hastalığın ortaya çıkmasına neden olur. Mikrobiyotanın fonksiyonunun ve kompozisyonunun değişmesi sonucunda en yaygın olarak görülen bozukluklar ise metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklardır (111).

Bağırsak mikrobiyotasının probiyotik ve prebiyotiklerle indüklenmesi konakçı için çeşitli sağlık faydaları sağlar (112). Diyet obezite, malnütrisyon ve beslenme bozukluklarının patofizyolojisini etkileyerek bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu değiştirebilir. Spesifik gıda takviyelerinin alınması, mikrobiyota bileşiminin modifikasyonuna katkıda bulunur (113). Probiyotik ve prebiyotiklerin oluşturduğu tedavilerin ortaya çıkması çoğunlukla obez bireylerde görülen disbiyoz süreci ile ilişkili

metabolik bozuklukları iyileştirmeyi amaçlayan farmako-beslenme yaklaşımına umut verici bir alternatif haline gelmiştir (114).

2.14. Probiyotik, Prebiyotik ve Simbiyotiklerin Dislipidemi ve Glukoz Metabolizması Üzerine Etkileri

Hiperkolesterolemiye sahip bireylerin bağırsak mikrobiyotaları kontrol gruplarıyla karşılaştırıldıklarında daha düşük bakteriyel çeşitliliğe sahiptir. Ayrıca bağırsak mikrobiyotasındaki mevcut mikroorganizmaların profili de farklıdır ve bu durumun hiperkolesterolemi gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (115).

Probiyotik, prebiyotik ve simbiyotiklerin kolesterol seviyesini düşürülmesinde önemli rol oynarlar (116). Prebiyotiklerin lipit metabolizması üzerine ana etki mekanizması, prebiyotik substratın bağırsak mikrobiyotası tarafından seçici fermentasyonu üzerine üretilen KZYA varlığı ile kan dolaşımındaki lipit seviyelerini azaltma yeteneklerine dayanır (117). Kısa zincirli yağ asitleri emilir ve konağa enerji kaynağı olarak kullanılır. Ayrıca metabolik regülatörler olarak da önemli rol göreve sahiptirler (118). Genel olarak, bir prebiyotik substrattan üretilen KZYA' leri hepatik kolesterol sentezini inhibe edebilir ve kolesterolün plazmadan karaciğere yeniden dağıtılmasına yardımcı olabilir (119).

Kısa zincirli yağ asitleri' leri gastrointestinal sistemde anaerobik bakteriler tarafından temel olarak polisakkaritler ve oligosakkaritlerden üretilirler (120). Kısa zincirli yağ asitleri asetil-koA karboksilaz, yağ asit sentaz, malik enzim, ATP sitrat liyaz ve glukoz-6-fosfat dehidrojenaz gibi enzimlerin inhibe ederek hepatik kolesterol sentezini engeller ve serum lipit konsantrasyonunu düşmesini sağlar (121).

Prebiyotikler inflamatuvar belirteçleri azaltarak KVH riskini azaltabilirler. Yapılan birçok araştırma, prebiyotik tüketiminin lipit profilinde iyileşme sağladığını göstermiştir (122). Beserra ve arkadaşlarının diyabetik hastalar üzerinde yapmış olduğu klinik bir çalışmada diyetle prebiyotik alımının plazma kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerini azalttığı HDL kolesterol seviyesini arttırdığı görülmüştür (123).

Yağ dokusunda yer alan hem glikojen hem de trigliseritler vücudun en büyük enerji rezervini temsil ederler. Yağ dokusunda depolanan trigliserit miktarı enerji alımı ve enerji harcaması arasındaki dengesizliği gösterir. Adipositlerdeki yağ depolama ve mobilizasyon yolları vücudun enerji dengesine göre düzenlenir (124). Lipoprotein lipaz aktivitesi bulunma veya insülin etki oranına göre düzenlenir (125). Yağ dokusundaki LPL aktivitesi ve esterleşme yolları insülin tarafından uyarılır ve postprandiyel dönemde

trigliseritin depolanmasını sağlar (124). Yağ dokusunda lipogenez karbonhidrat metabolizmasına ve insülin eksikliğine bağlıdır. İnsülin direnci kas, karaciğer ve yağ dokusunda glikolizi azaltır (125). Yapılan çalışmalar prebiyotik tüketiminin glukoz ve lipid metabolizması üzerine yararlarını göstermektedir. Lipit ve glukoz metabolizması üzerine sağlanan yararlı etkiden KZYA sorumludur (126).

Prebiyotiklerin tüketimi bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve konakçıya fayda sağlayan metabolik parametreleri düzenler. Bu bağlamda obez fareler üzerinde yapılan bir çalışmada FOS tüketiminin yüksek insülin seviyesinde önemli derecede azalma sağladığı gözlenmiştir (127). Obez ratlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada da prebiyotik tüketiminin bağırsak mikrobiyal çeşitliliği arttırdığı, leptin duyarlılığını iyileştirdiği ve trigliserit seviyesinde azalma sağladığı gözlenmiştir (128). Obez erkek bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada FOS' den zengin, inülin ve çoklu doymamış yağ asitleri içeren diyetin KVH' a karşı koruyucu etki sağladığı görülmüştür. Bu fonksiyonel bileşenlerin tüketimi, toplam kolesterol, LDL kolesterol ve C-reaktif protein seviyelerinin iyileştirilmesinde olumlu etkilere neden olmuştur (129).

Probiyotiklerin lipit metabolizması üzerine etki mekanizması; 1- Karaciğerde hidroksi-metil-glutaril-koA reduktaz (HMG-koA)'da azalma sağlayarak, 2- kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü sağlar. Ayrıca safra asitlerinin enzimatik dekonjugasyonu probiyotiklerin enzimleri ile de mümkündür. Safra asitleri dekonjuge edildikten sonra bağırsak tarafından kolayca emilir bu da dışkıyla atılmasına ve serum kolesterolünün düşmesini sağlar. 3- Kolesterol, mikrobiyal büyüme sırasında hücre zarlarına dahil edilerek probiyotikler tarafından çıkarılabilir (29).

Çeşitli probiyotik suşlarının hipertansiyon, obezite, inflamasyon, glukoz homeostazi bozuklukları ve yüksek plazma lipit seviyelerinde total kolesterol, trigliserit ve LDL kolesterol seviyelerini azaltarak metabolik parametreleri iyileştirdiği gösterilmiştir (130). Probiyotik suş olarak *Lactobacilli*, *Bifidobacterium*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* ve *Enterococcus* dahil olmak üzere bir dizi bakteri kullanılır (131). Probiyotikler arasında *L. acidophilus* NCFM / La5, *L. casei* subsp. *casei*, *L. gasseri* SBT2055, *L. helveticus*, *L. plantarum* 299v, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri* NCIMB ve *B. lactis* Bb12 istenilen edilen özelliklere sahip insan sağlığı etkinliği verilerine ve parametreleri üzerinde belgelenmiş klinik etkilere sahiptir (132).

Tip2 diyabetli bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada diyetle *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium lactis* içeren probiyotik yoğurt takviyesinin lipid profili üzerindeki etkileri incelenmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total kolesterol ve LDL kolesterolün anlamlı derecede azaldığı görülmüştür (133).

Artan kan şekeri seviyeleri genellikle metabolik sendrom ve diyabet ile sonuçlanır. Diyabetin erken tedavisinde postprandiyal kan glikozunu kontrol etmek önemlidir. Karbonhidratları parçalayan bir enzim olan α -glukosidaz inhibe edilerek glikoz emilimi ve dolaşımında azalma sağlanabilir. Yapılan çalışmalar *Lactobacillus* suşları tarafından üretilen ekzopolisakkaritlerin α -glukosidaz aktivitesini inhibe edebileceğini ve karbonhidratların sindirimini ve emilimini azaltabileceğini göstermiştir (134). Örneğin α -glukosidaz inhibe edici aktiviteye sahip *L. plantarum* ve *L. brevis*, potansiyel anti-diyabetik probiyotiklerdir (135). Yapılan çalışmalar probiyotiklerin sadece bağırsak mikrobiyotasında değil aynı zamanda kardiyovasküler ve endokrin sistemde de yararlı etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur (136).

2.15. Bağırsak Hormonları

Bağırsak-beyin aksı enterik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi, otonom sinir sistemi, sempatik ve parasempatik sistem, nöroendokrin ve immünolojik sistemler dahil olmak üzere metabolik homeostaz için önemli olan karmaşık bir ağdır (137). Enterik sinir sisteminin parçaları olan nöron ve nörotransmitterler beyin ve bağırsak arasındaki ilteşimden sorumludur, spinal ve vagal afferent sinirler aracılığıyla beyne ileti gönderirler (138). Bağırsak ve beyin aksı arasında meydana gelen herhangi bir değişiklik iştahı kontrol etmeden güçlük veya tokluk duygusunda bozulmalarla sonuçlanabilir (139). Gıda alımı ve vücudun enerji homeostazı, enteroendokrin hücreler (EEC) tarafından bağırsak yolu boyunca salınan bağırsak hormonları tarafından düzenlenir ve konsantrasyonları her yemekten sonra değişir. Bu hormonlar arasında; glukagon-benzeri-peptit (GLP-1), peptit-YY (PYY), kolesistokinin (CCK), leptin ve ghrelin yer alır (140).

Bağırsak mikrobiyotasının iştah ve tokluğu düzenleyen hormonların üretimi ve salınımı dahil olmak üzere davranış ve çekirdek beyin mekanizmalarını etkileyebileceğini gösteren çok sayıda çalışma gösterilmiştir (137). Bu nedenlerden dolayı, bağırsak mikrobiyota bileşiminin bu tür hormonların düzenlenmesi ile ilgili daha uygun bir profile kaydırılması, obezite, iştah ve ilgili metabolik komorbiditelerin kontrolü için bir alternatiftir (141). Bu amaç için probiyotik ve prebiyotikler başarıyla kullanılabilirler. Bu

tür ürünlerin tüketiminden kaynaklanan diğer faydalar kapsamlı bir şekilde araştırılmış olsa da, prebiyotik ve probiyotik tüketiminin gıda alımı düzenlemesindeki terapötik etkisi özellikle son yirmi yılda dikkat çekmeye başlamıştır. Probiyotik ve prebiyotiklerin iştah üzerinde kontrol sağladığı başlıca etki mekanizması, KZYA'lerinin üretimini içerir (142). Bazı probiyotik suşlar KZYA üretebilme kapasitesine sahiplerdir (143), prebiyotikler ise bağırsak mikrobiyotası tarafından KZYA'lerine dönüştürülürler. Bakteriyel fermentasyon aracılığıyla üretilen KZYA'leri karbonhidrat tipine, mikrobiyota çeşitliliğine, bileşimine, aktiviteye ve bağırsak geçiş süresine göre değişiklik göstererek oluşan asetat, propiyonat veya bütiratır (144).

2.15.1. Glukagon Benzeri Peptit-1 (GLP-1)

Glukagon benzeri peptit1 karbonhidrat, protein ve yağ alımına yanıt olarak kolon ve ileumda yer alan EEC'den hücrelerden salınan bir nöropeptittir (145). Merkezi sinir sistemi ve gastro intestinal sistemdeki preproglukagon geninin translasyon süreciyle sentezlenir; Merkezi sinir sistemi, gastrointestinal kanal ve pankreas boyunca yer alan GPCR türü olan GLP-1 reseptörünü aktive ederek etkisini gösterir (137). Sistemik ve merkezi GLP-1 yönetimi, beyindeki tokluk merkezlerini, özellikle arkuat nükleus (ARC), paraventriküler, nükleus traktus solitarius (NTS) ve area postremayı açlığı azaltmak için uyarır (146). Bu nedenle GLP-1'in tokluğu sağlayan önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir. Öğün sonrası 15 dakika içerisinde ileumda yer alan enteroendokrin L-hücreleri tarafından sentezlenir ve salınırlar (147). Glukagon benzeri peptit1, insülin salınımı için pankreatik β hücrelerinin GLP-1 reseptörlerini uyaran güçlü bir inkretin (kan glukozu düzenleyen bir peptit) dir (148). Ayrıca artmış GLP-1 seviyesi, insülin promotör faktör 1'in pankreatik β hücre gen ekspresyonunda artış sağlar, apoptozu engeller ve vücutta glukoz kullanımının artmasına katkıda bulunur (149). GLP-1 duodenumda gastrik boşalma oranını azaltır, gastrik asit salgılanmasını engeller, bu da mide gerginliğini artırır, aşırı gıda tüketimini sınırlar, tokluğu artırır ve enerji homeostazına pozitif katkıda bulunur (150).

GLP-1 üretimi ve salgısı, fermente edilebilir karbonhidratlar, prebiyotikler, probiyotikler ve diyet lifi tarafından büyük ölçüde uyarılır. Örneğin oligofruktoz tüketimi veya prebiyotiklerle mikrobiyota fermentasyonunun arttırılması sayesinde GLP-1 üretimi artar (151). Prebiyotiklerin ayrıca kolon uzunluğunu ve ağırlığını arttırdığı ve daha büyük bir kolonik L hücre havuzu sağladığı gösterilmiştir. Prebiyotik tedaviyle artmış EEC

farklılaşması, artmış GLP-1 sekresyonu ve bağırsak bariyer bütünlüğünün iyileştiği görülmüştür (152). Bifidobacterium ve lactobacillus suşlarını birlikte bulunduğu probiyotik suşların glukoz toleransını iyileştirdiği, KZYA'lerinin özellikle de bütirat'ın üretimini arttırdığı ve bağırsaklarda GLP-1 üretimini uyardığı görülmüştür (153).

2.15.2 Peptit-YY (PYY)

Peptit YY pankreatik peptit ailesine ait küçük bir peptittir ve GLP-1 benzeri yemek sonrası intestinal L-hücreleri tarafından salgınır (154). Bağırsak besin algılamasına yanıt olarak ve tüketilen enerji miktarını yansıtan miktarlarda salgınır. GLP-1 gibi öğün sonrası 15 dakika içerisinde salgınır (155). Konsantrasyonları hızla azalan GLP-1 ve CCK' den farklı olarak PYY öğünden sonra birkaç saat daha yüksek kalır (156). Bu nedenle PYY' nin etkileri CCK ve GLP-1 ile karşılaştırıldığında daha uzun bir endokrin etkiye sahiptir (137). Peptit YY yemek borusundan rektuma kadar tüm gastrointestinal sistem boyunca bulunur (157). PYY Y₂ reseptörüne bağlanır ve gıda alımını azaltır, bu reseptör ve PYY olmayan kemirgenlerde yapılan çalışmalar kemirgenlerin polifajik hale geldiği görülmüştür. Ayrıca PYY, periferik ve merkezi yönetim aracılığıyla ARC' taki NTS ve pro-opiomelanokortin (POMC) nöronlarının aktifleşmesini sağlar bu da vagus siniri üzerindeki Y₂ reseptörünün varlığını gösterir (154). Y₂ reseptörleri ARC' taki bu nöronlar tarafından bolca açığa çıkarıldığından ve bunların aktivasyonu nöropeptit-Y (NPY)' nin oreksijenik (iştah açıcı) etkilerini engellediğinden, PYY etkilerini NPY nöronlarını inhibe ederek uygular (158). Bu nedenle PYY, POMC nöronlarının aktivasyonu ve melanokortin sistemi içinde NPY' nin inhibisyonu yoluyla gıda alımını düzenleyerek ve endokrin tarzda aşırı tüketimi baskılayarak enerji homeostazında önemli bir role sahip olabilir (147).

Genel olarak PYY, bağırsak geçişini azaltarak fizyolojik tokluk hissini artırır ve bu nedenle gıda alımını azaltır. Ayrıca PYY, besin maddesinin bağırsak epitelyumu ile temas süresini arttırarak ve bağırsak bariyeri yoluyla değişimleri azaltarak ve besinlerin sindirimi ve emiliminde rol oynayan enzimlerin salgılanmasını azaltarak besin emilimini de kontrol eder. Bu nedenle, PYY sekresyonunun kontrolü, insanlarda ve diğer memelilerde metabolik dengeyi korumak için önemlidir. Enerji alımını ve iştahlı davranışı düzenlemedeki önemli rolüne ek olarak PYY, inflamasyon, hücre farklılaşması ve proliferasyon dahil olmak üzere diğer fizyolojik fonksiyonlarda da rol oynar (159).

Obez farelerde uzun süreli diyet lifi tüketimi mikrobiyota kompozisyonunda iyileşme sağlamıştır yararlı bakteriler olan bifidobakteri ve lactobacilli türlerinin sayısında önemli derecede artış sağlamıştır (128). Bu değişiklikler daha yüksek plazma GLP-1 ve PYY seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (160). İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada da 2 hafta boyunca lif açısından zengin bir diyet tüketen bireylerin öğünden hemen sonra normal bir diyete sahip olan bireylerden önemli ölçüde daha yüksek bir plazma PYY seviyesine sahip oldukları görülmüştür (161). Bu nedenle, lif bakımından zengin diyetlerin tokluk ve kilo kontrolü üzerindeki uzun vadeli etkileri, mikrobiyota bileşimindeki KZYA'lerinin üretiminin artması ve daha sonra artan PYY salgılanması ile sonuçlanan faydalı değişikliklerle açıklanabilir (162). Ayrıca bakteriler de amino asitlerin ve küçük peptitlerin varlığını ve metabolizmasını kontrol ederek ve ayrıca bağırsak lümenindeki safra asitlerini ve glikoz seviyelerini düzenleyerek PYY salgılanmasını etkileyebilirler (163).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında planlanmış olup Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvan Yerel Etik kurulunun 18.02.2020 tarihli toplantısında 2020/10 karar numarası ile onaylanmıştır. Ayrıca bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi TF.YLT.20.18 tarafından desteklenmiştir.

3.1. Deney Hayvanları

Bu çalışmada 20 ± 0.5 gram ağırlığında 30 adet BALB/c ırkı erkek fare kullanılmıştır. Deney hayvanları Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezinden temin edilmiştir. Erkek BALB/c fareler (20 ± 5 g) 12 saat aydınlık/karanlık ışık döngüsünde 23 ± 2 oda sıcaklığında, %50-60 bağıl nem ve havalandırma sisteminin mevcut olduğu bir ortamda 10 gün boyunca ortama alıştırıldı. Standart diyet ve su ile ad libitum olarak beslendiler. Deneyin başlangıcında hayvanların ağırlıkları tartıldı ve her kafeste 10 adet bulunacak şekilde gruplara ayrılarak standart plastik kafeslere yerleştirildiler.

3.2. Uygulanan Diyet Modeli

3.2.1. Yüksek Yağlı Diyet (YYD)

Gaziantep Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma Merkezi tarafından özel bir ticari yem üreticisinden toz halinde temin edilen standart yeme, araştırmacı tarafından 100gr / 40 gr tereyağı (164) eritilip ilave edilerek enerjinin %60'ı doymuş yağlardan oluşan (165) yüksek yağlı diyet hazırlanmıştır. Deney hayvanlarına verilen yüksek yağlı yemler haftalık olarak hazırlanmış ve -20°C 'de muhafaza edilmiştir.

3.2.2. Tarhana

Çalışmamızda kullanılmak üzere şekil 1'deki gibi geleneksel yöntem aşamaları takip edilerek ; 3 kg süzme yoğurt, 4 kg tam buğday unu, 2 su bardağı haşlanmış nohut, 2 kg kuru soğan, 3 kg domates, 1 kg kırmızı biber, 1 kg çarliston biber, 1 demet maydanoz , 1 demet dereotu, tuz ve nane kullanılarak un tarhanası yapılmıştır.

Yapılan tarhana toplam %17 protein, %15 yağ ve %68 karbonhidrat ve 547,3 gram lif içeriğine sahiptir. (Karbonhidrat 74.4 g/100g , Protein 18.1 g/100 g , Yağ 7.4 g/100g , 12.6 g/100g lif)

Hazır hale gelen toz formundaki tarhana; 10 gram tarhana ve 100 ml kaynamış su blender yardımıyla iyice homojenize edilip ardından ince tel süzgeçten geçirilmiştir.

Deney hayvanlarına günlük olarak su ile homojenize edilerek hazırlanan tarhana 0.3 ml miktarda oral gavaj yoluyla verilmiştir.

3.3. Deney Grupları

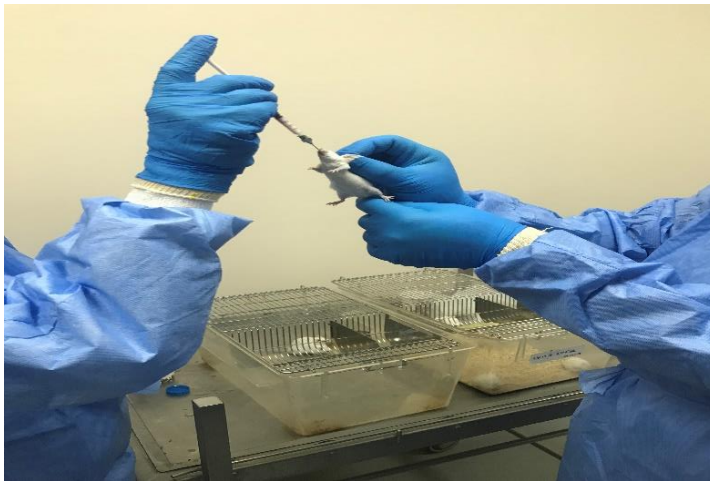
Toplam 30 adet BALB/c erkek fare üç eşit gruba ayrıldı ve 8 hafta (56 gün) süreyle aşağıda belirtilen diyet modelleriyle beslendi.

Standart diyet (kontrol) grubu (n=10) : Standart pelet yem ve su ile ad libitum olarak beslenen sağlıklı farelere tarhana grubuyla aynı miktarda (0.3ml) oral gavajla su verilmiştir.

Yüksek yağlı diyet grubu (YYD) (n=10) : Hazırlanan YYD ve su ad libitum olarak verilmiştir ve tarhana grubuyla aynı miktarda (0.3ml) oral gavajla su verilmiştir. Deney süresince YYD grubunda bir hayvan kaybı meydana gelmiştir.

Tarhana + Yüksek yağlı diyet (n=10) : Ad libitum olarak YYD ile beslenen farelere günlük olarak hazırlanan 10ml/ kg (0.3 ml) tarhana oral gavaj yoluyla verilmiştir. Deney süresince bu grupta 3 hayvan kaybı meydana gelmiştir.

Resim 1. Farelerin oral gavaj yoluyla beslenmesi



3.4. Ağırlık Takibi

Deney hayvanları çalışmanın başlangıcından itibaren 8 hafta süresince her pazartesi 09.00-10.00 saatleri arasında aynı grup sırası izlenerek hassas terazi ile tartılmıştır.

3.5. Kan Örneklerinin Alınması ve Serum Örneklerinin Elde Edilmesi

Deney protokolünün tamamlandığı 8. hafta sonunda BALB/c ırkı erkek fareler intraperitoneal olarak 60 mg/kg Ketamin ve 10 mg/kg Xylazine ile anesteziye alınmışlardır ve sonrasında intrakardiyak yoldan alınan kanlar sarı kapaklı biyokimya tüplerine aktarılmıştır. Kan örnekleri 30 dakika bekledikten sonra 4000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek elde edilen serum örnekleri eppendorf tüplere aktarılmıştır. Serum örnekleri biyokimya ile ilgili parametreler çalışılncaya kadar -80 °C’de muhafaza edilmiştir.

3.6. Epididimal Yağ Dokusunun Alınması

Ötenazi sonrası BALB/c ırkı erkek farelerden sırasıyla prostatın ön, lateral ve dorsolateral kısımlarından epididimal viseral adipoz dokular çıkarılarak dikkatlice alınmış ve ağırlıkları hassas terazi aracılığıyla tartılmıştır.

3.7. Kan Örneklerinde Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Çalışma yapılacağı gün -80 °C’de muhafaza edilen serumlar çıkartıldı ve oda sıcaklığında erimeleri beklendikten sonra vorteks ile karıştırıldı. Serum örneklerinde total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit ve glukoz değerleri ölçümü ticari kitler kullanılarak Beckman Coulter A45800 biyokimya otoanalizöründe çalışılmıştır.

3.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (IBM 22.00) analiz programı kullanılmıştır. Elde edilen verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığını ortaya koymak amacıyla Kolmogorov Smirnov testi uygulanmıştır. Veriler normal dağılım gösterdiği ve grup sayısı ikiden fazla olduğu için tek yönlü varyans analizi ANOVA testi uygulandı. Sonrasında gruplar arasındaki farkın değerlendirilebilmesi için çoklu karşılaştırma Post-hoc testi kullanılmıştır. Grupların ağırlık değişimlerinin istatistiksel değerlendirmesinde ise Oneway ANOVA ve Post-hoc testleri uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlılığın belirlenmesinde $p < 0.05$ değeri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

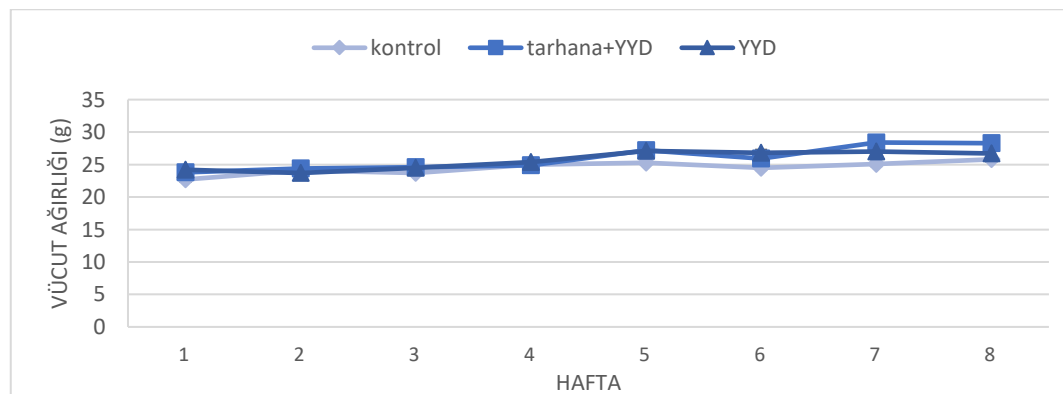
4.1. Canlı Ağırlık Artışı Bulguları

Deney süresince grupların ortalama ağırlıkları ve standart sapma değerleri Tablo 9’da ve Şekil 6’ da gösterilmiştir.

Tablo 9. Grupların günlere göre ortalama vücut ağırlık değerleri.

Ağırlık (g)	Kontrol (n=10)	YYD (n=10)	Tarhana+YYD (n=10)
	X±Ss	X±Ss	X±Ss
Başlangıç	22.7±2.8	24.2±1.4	23.8±1.9
7.gün	24.1±3.2	23.7±1.7	24.4±2.2
14.gün	23.7±2.8	24.5±1.8	24.6±1.5
28.gün	25±3.2	25.4±1.5	24.9±1.2
35.gün	25.3±2.6	27.1±1.6	27.2±2.5
42.gün	24.5±2.3	26.8±1.8	25.9±0.7
49.gün	25.1±2.07	27±1.5	28.4±2.9
56.gün	25.8±2.3	26.7±1.5	28.3±3.09

Deney başlangıcında grupların ağırlık değişimleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). 6. Ve 7. Haftalarda ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). Bu haftalarda kontrol grubunun ağırlık kazanımının tarhana+YYD ve YYD ile beslenen gruplara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Tarhana+YYD ve YYD grupları arasında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).



Şekil 6. Grupların haftalar arasındaki ağırlık değişimi

4.2. Epididimal Yağ Ağırlıkları

Deney sonunda gruplardan elde edilen epididimal yağ ağırlıkları Tablo 10’da ve Şekil 7’de gösterilmiştir.

Tablo 10. Grupların ortalama epididimal yağ ağırlıkları.

Ağırlık (g)	Kontrol (n=10) X±Ss	YYD (n=10) X±Ss	Tarhana+YYD (n=10) X±Ss
Epididimal yağ	0.54±0.34 ^{b,c}	1.28±0.08 ^{a,b}	1.02±0.04 ^{a,c}

ANOVA* p<0.05

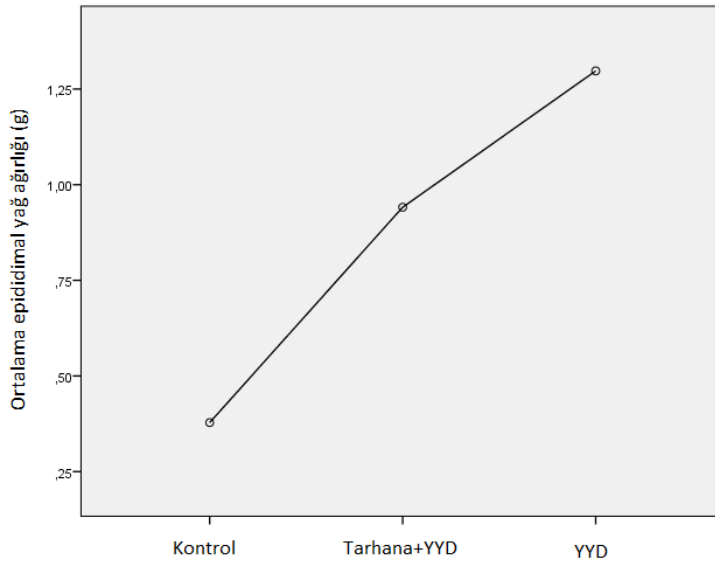
(post-hoc çoklu karşılaştırma testi)

a: kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

b: Tarhana+YYD grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

c: YYD grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

Deney grupları arasındaki epididimal yağ ağırlık ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Kontrol grubu epididimal yağ ağırlığı, YYD (p<0.001) ve tarhana+YYD (p<0.001) grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Tarhana+YYD grubu epididimal yağ ağırlığı ise YYD ile beslenen gruba kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.05).



Şekil 7. Gruplar arası ortalama epididimal yağ ağırlıkları

4.3. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

8 hafta sonunda deney gruplarından alınan kan örneklerinin biyokimyasal analizi sonucu elde edilen bulguların istatistiksel analizi Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Grupların ortalama serum glukoz ve lipit profil değerleri.

Biyokimyasal bulgular	Kontrol X±Ss	YYD X±Ss	Tarhana+YYD X±Ss
Glukoz (mg/dL)	290.66±210.716 ^c	465.66±51.73 ^{a b}	325.8±65,28 ^c
Total kolesterol (mg/dL)	97.33±19.65 ^{b c}	227.0±30.61 ^{a b}	188.2±25.78 ^{a c}
HDL kolesterol (mg/dL)	69.6±16.8 ^{b c}	166.3±16.1 ^a	171.4±13.9 ^a
LDL (mg/dL)	26.6±11.59 ^{b c}	74.3±15.9 ^{a b}	57.8±12.63 ^{a c}
Trigliserit (mg/dL)	131.3±20 ^c	169.3±32.59 ^{a b}	131.6±26.28 ^c

ANOVA* p<0.05

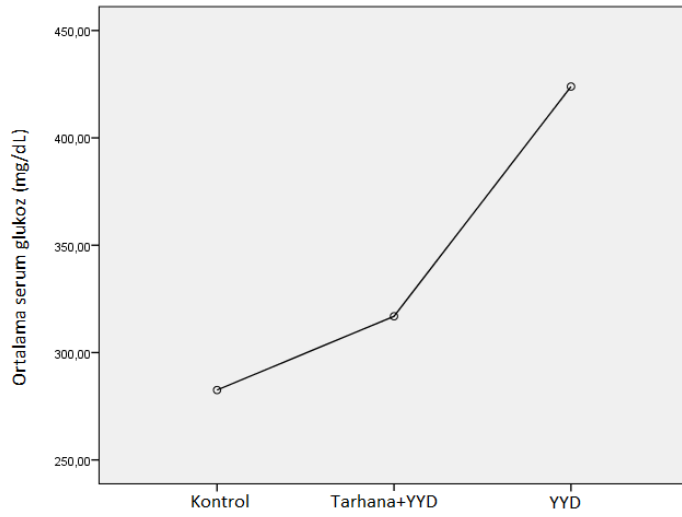
post-hoc çoklu karşılaştırma testi

a: kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

b: tarhana+YYD grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

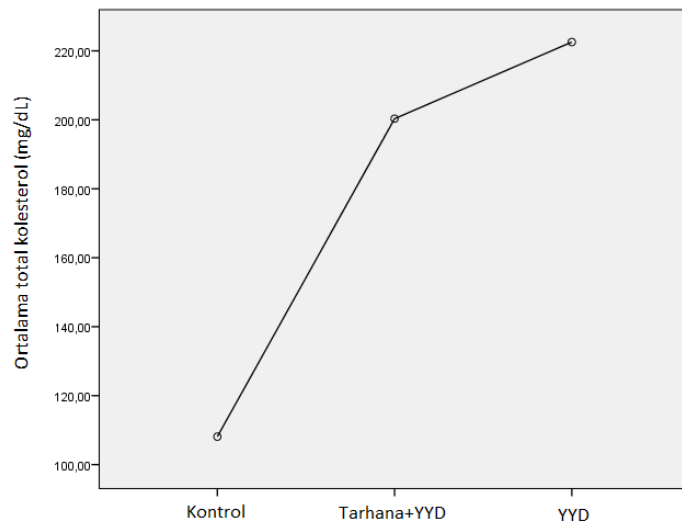
c: YYD grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlıdır (p<0.05).

Grupların ortalama serum glukoz değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur(p<0.05). Kontrol grubu glukoz değeri (290.66±210.71) ve tarhana+YYD grubu glukoz değeri (325.8±65,28) YYD grubuna glukoz değerine (465.66±51.73) kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p<0.05). Ortalama glukoz değerleri Şekil 8’de gösterilmiştir.



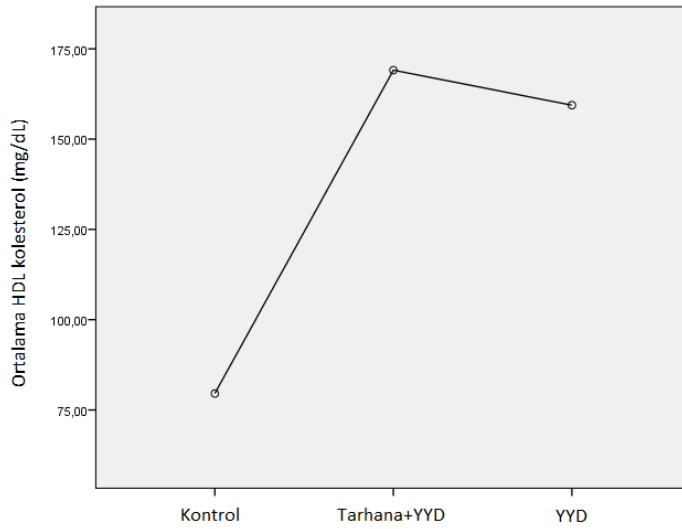
Şekil 8. Gruplar arası ortalama serum glukoz değerleri

Grupların ortalama total kolesterol değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Kontrol grubunun total kolesterol değeri (97.33 ± 19.65), tarhana+YYD kolesterol değeri (188.2 ± 25.78) ve YYD grubu kolesterol değerine (227.0 ± 30.61) kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Tarhana+YYD grubunun kolesterol değeri yalnızca YYD ile beslenen grubun total kolesterol değerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Grupların ortalama total kolesterol değerleri Şekil 9’da gösterilmiştir.



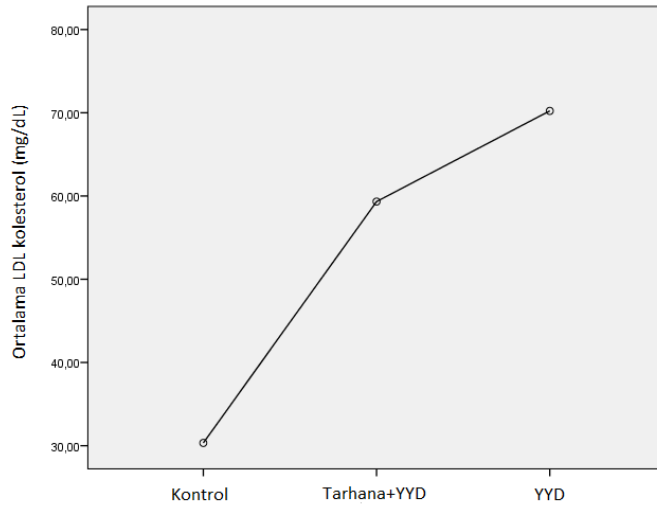
Şekil 9. Gruplar arası ortalama total kolesterol değerleri

Grupların ortalama HDL kolesterol değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Kontrol grubu HDL kolesterol değeri (69.6 ± 16.8), tarhana+YYD HDL kolesterol (171.4 ± 13.9) ve YYD grubu HDL kolesterol (166.3 ± 16.1) kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Tarhana+YYD grubu ile YYD grubu HDL kolesterol değeri arasında ise anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Grupların ortalama HDL kolesterol değerleri Şekil 10’da gösterilmiştir.



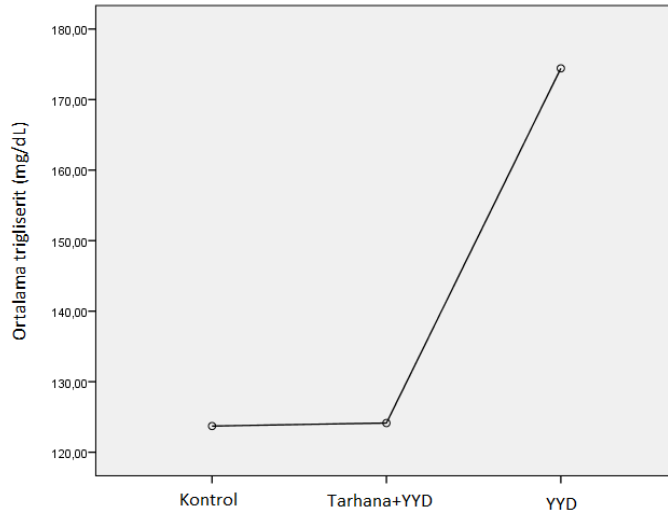
Şekil 10. Gruplar arası ortalama HDL kolesterol değerleri

Grupların ortalama LDL kolesterol değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Kontrol grubu LDL kolesterol değeri (26.6 ± 11.59), tarhana+YYD LDL kolesterol değeri (57.8 ± 12.63) ve YYD LDL kolesterol değerine (74.3 ± 15.9) kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Tarhana+YYD grubu ile YYD grubu LDL kolesterol değerleri karşılaştırıldığında ise tarhana+YYD grubunun anlamlı derecede düşük LDL kolesterol değerine sahip olduğu bulunmuştur ($p<0.05$). Grupların ortalama LDL kolesterol değerleri Şekil 11’de gösterilmiştir.



Şekil 11. Gruplar arası ortalama LDL kolesterol değerleri

Grupların ortalama trigliserit değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Kontrol grubu trigliserit değeri (131.3 ± 20) ve tarhana+YYD grubu trigliserit değeri (131.6 ± 26.28) arasında anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Tarhana+YYD grubu ve YYD grubu trigliserit değeri (169.3 ± 32.59) karşılaştırıldığında ise tarhana+YYD grubunun anlamlı derecede daha düşük bir değere sahip olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Grupların ortalama trigliserit değerleri Şekil 12’ de gösterilmiştir.



Şekil 12. Gruplar arası ortalama trigliserit değerleri

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar dünya genelinde ölüm sebeplerinin en önemli nedenlerindendir. Dünya sağlık örgütü' ne göre dünyadaki ölümlerin birinci sebebidir ve tüm ölümlerin yaklaşık %31'ini oluşturmaktadır. Türkiye'de ise bu oran TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) 2018 verilerine göre %38.4 tür. Kardiyovasküler hastalıkların en önemli nedenleri arasında metabolik sendrom ve bileşenleri olan hiperlipidemi, beyaz yağ dokusunda artış, yüksek kan basıncı ve insülin direnci yer almaktadır (108). Hiperlipidemi koroner kalp hastalıklarında mortalitenin ana sebeplerindendir (166). Kardiyovasküler hastalıkların yaş, cinsiyet, etnik köken, aile öyküsü gibi değiştirilemeyen risk faktörleri bulunmaktadır (167). Beslenme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, yaşam şekli gibi faktörler ise en önemli değiştirilebilir risk faktörlerini oluşturmaktadır. Lipit profilini iyileştirmenin ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmanın en etkili ve uygulanabilir yolu sağlıklı bir diyet ve düzenli fiziksel aktivitenin temel alındığı yaşam tarzı değişiklikleridir (168).

Bu kapsamda yapmış olduğumuz tez çalışmasında BALB/c suşu erkek farelerde batı tarzı diyetlerde yaygın olarak tüketilen yüksek yağlı diyet modeli ile besleyerek hiperlipidemi tablosu oluşturduk. Oluşan bu tabloya geleneksel tahıl bazlı fermente bir Türk gıdası olan probiyotik ve prebiyotiklerden zengin güçlü bir simbiyotik tarhanayı ekleyerek etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmadan elde edilen bulgular canlı ağırlık artışı, epididimal yağ ağırlıkları, serum glukoz, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri ile değerlendirildi.

İnsan çalışmaları yüksek yağlı diyetlerin (>%30 yağ) kolaylıkla obeziteyi indükleyebildiğini göstermiştir. Çeşitli ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar diyetteki ortalama yağ miktarı artışıyla obezite ve ilişkili hastalıkların insidansının da arttığını göstermiştir. Bu durum insan diyetindeki yağ miktarını azaltmak için dünya çapında bir çabaya yol açmıştır. Yağ bakımından zengin diyetler sadece insanlarda obeziteyi ve ilişkili bozuklukları tetiklemez aynı zamanda hayvanlarda da aynı bozuklukları tetikler. Hem ratlarda hem farelerde yapılan çalışmalar diyetteki yağ miktarı ile vücut ağırlığı ve adipoz doku artışı arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermiştir (169).

Hiperlipidemi ve hiperglisemi çalışmalarında en sık kullanılan deneysel hayvan modeli yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerdir. Farklı fare suşları büyüme hızı, obezite eğilimi, kan şekeri ve lipit düzenleme yeteneği gibi birçok faktörde farklı fenotipik özellikler gösterir. Bu nedenle, fare kullanarak obez modeli geliştirirken, farklı fare suşlarının yüksek yağ diyetine tepkisinin nasıl olduğunu öğrenmek gerekir (170).

Çalışmamızda 8 hafta süresince her gruptaki BALB/c ırkı erkek farelerin ağırlıkları düzenli olarak kaydedilmiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubu, tarhana+YYD ve YYD ile beslenen grupların ağırlık kazanımı arasında 6. Ve 7. haftalar ($p<0.05$) haricinde anlamlı bir fark bulunamıştır. Gruplar arasında ağırlık kazanımı bakımından anlamlı bir fark olmamasına rağmen grupların epididimal yağ ağırlıkları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Standart diyetle beslenen kontrol grubunun epididimal yağ ağırlığı tarhana+YYD ve YYD ile beslenen grupların epididimal yağ ağırlığından anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Jinglei Li ve arkadaşları tarafından, Kunming, ICR, C57BL/6 ve BALB/c dört farklı fare suşunun 10 hafta süreyle YYD ile beslenmeleri sonucunda lipit profili, glukoz seviyesi ve inflamasyon sitokinleri üzerinde meydana gelebilecek farklılıkları incelemek üzere bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonucunda YYD ile beslenen BALB/c ve C57BL/c türlerinin kontrol grubuna kıyasla daha fazla ağırlık kazandığını fakat bu artışın anlamlı bir artış olmadığı belirtildi. Adipoz doku kazanımlarının ise Kunming, ICR ve C57BL/c gruplarında kontrol grubundan yüksek olduğu ancak BALB/c grubunda ise YYD ile kontrol grubu arasında önemli bir fark olmadığı belirtilmiştir. Grupların lipit profillerinde ise YYD ile beslenen her dört suşun da total kolesterol, LDL kolesterol kontrol grubuna kıyasla önemli derecede arttığı belirtilmiştir. HDL kolesterol seviyesi de kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. Çalışma sonucunda her fare suşunun obeziteye yatkınlıkta farklı özelliklere sahip olabileceğini ve ağırlık artışıyla obeziteyle ilişkili parametrelerin değerlendirilmesinde tutarlı sonuçlar elde edilemeyeceğini bildirilmiştir (170).

Montgomery ve arkadaşları tarafından farklı fare suşları (C57BL/6J, 129X1/SvJ, BALB/c, DBA/2 ve FVB/N) arasındaki vücut ağırlık kazanımı, adiopoz doku ağırlığı ve bazı biyokimyasal parametreleri içeren obeziteye bağlı değişkenlerin incelendiği başka bir çalışmada gruplara 8 hafta süresince yüksek yağlı ve düşük yağlı diyetler verilmiştir. Çalışma sonucunda BALB/c fare türünde düşük yağlı beslenen grupla yüksek yağlı

beslenen grubun vücut ağırlık kazanımı arasında anlamlı bir fark bulunmamasına rağmen bu grupların epididimal yağ ağırlıklarında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p<0.001$). İncelenen diğer C57BL/6J, 129X1/SvJ, DBA/2 ve FVB/N suşlarda ise grupların hem vücut ağırlık kazanımında hem de adipoz doku ağırlıkları arasında anlamlı derecede fark bulunmuştur (171).

Miso Nam ve arkadaşları tarafından 12 hafta süreyle yapılan bir çalışmada C57BL/6J suşu fareler kullanılarak aynı tür fareler arasında YYD'e karşı verilen fiziksel ve metabolik tepkiler incelenmiştir. Çalışmada fareler ilk önce normal diyetle ve yüksek yağlı diyetle beslenen gruplar olarak ikiye ayrılmışlardır. 6 hafta sonra YYD ile beslenen grup ağırlık kazanımları esas alınarak YYD-obeziteye yatkın ve YYD-obeziteye dirençli olarak alt 2 gruba ayrılmışlardır. Çalışma sonucunda YYD ile beslenen her iki grubun da normal diyetle beslenen gruptan daha yüksek ağırlık kazanımı, beyaz adipoz doku, total kolesterol, glukoz, insülin, leptin ve trigliserit seviyelerine sahip oldukları gözlenmiştir. Obeziteye yatkın grup ve obeziteye dirençli grupların ağırlık kazanımları arasında önemli bir fark olmamasına rağmen kan lipid profili konsantrasyonlarında önemli farklılıklar gözlenmiştir. Bu çalışmada obezitenin değerlendirilmesine yönelik yaklaşımlarda lipid profilindeki değişikliklerin değerlendirilmesinin daha etkili bir yaklaşım olabileceği belirtilmiştir (172). Biyolojik sistemlerde lipidler hücre zarlarının yapısını oluşturmak, membran dinamiklerini belirlemek, enerji homeostazisinin korunmasını sağlamak ve hücre sinyal iletilişinde rol almak gibi birçok önemli göreve sahiptirler (173). Bu nedenle anormal lipid metabolizması çeşitli hastalık durumlarıyla ilişkilidir. Aşırı yağ tüketimi ve fiziksel egzersizin azalması gibi çevresel etkiler başta obezite olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açan önemli faktörlerdir. Ancak yüksek yağlı diyet tüketimi her bireyde ortak etkiye sahip olmayabilir. Bazı insanlarda artmış ağırlık kazanımı görülürken diğerlerinde bu artış gözlenmez (172). Son çalışmalar gözlenen bu durumun bağırsak lipid metabolizması ile ilgili genlerin diferansiyel regülasyonu (174), karaciğer proteinlerinin ekspresyon seviyelerindeki değişiklikler ve metabolik adaptasyon da dahil olmak üzere (175) çok sayıda faktörün fenotipik gelişime önemli katkıda bulunduğunu göstermiştir(172).

Sadaf Nawaz ve arkadaşları tarafından 6 hafta süresince YYD ile beslenen hiperlipidemik fareler YYD ek olarak fenolik bileşiklerden oluşan takviyeler yapıldığı bir çalışmanın sonucunda da farelerin lipid profilleri arasında anlamlı derecede

farklılık($p<0.05$) sağlanmasına rağmen grupların ağırlık kazanımları arasında önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür (166).

Fermente gıdalar ve içecekler genellikle mikrobiyal organizmalar tarafından yapılan ürünler ve büyük ve küçük gıda bileşenlerinin enzimatik dönüşümleri olarak tanımlanır. Fermente gıdaların sağlığı iyileştirici potansiyeli bu gıdalara olan farkındalığı arttırdı ve diyet önerilerinin önemli bir parçası haline geldi (176). Fermente gıdalar arasında, özellikle LAB' den zengin olan fermente süt ürünlerinin sağlık üzerindeki etkileri geçmişte yapılan araştırmaların odak noktası olmuştur. Bu gıda grubuna ağırlık artışının korunması, kardiyovasküler hastalık risklerinde azalma, tip 2 diyabet ve bozulmuş glikoz metabolizması gibi metabolik bozukluklara karşı birçok fayda sağladığı gösterilmiştir (177). Bazı fermente gıdaların sahip oldukları LAB ve zengin besin öğeleri ile fonksiyonel gıdalar olarak kabul edilir ve sağlığı iyileştirici etkilerini probiyotikler ve diğer yararlı biyoaktif bileşenler aracılığıyla sağladığı düşünülmektedir (178). Tarhananın da sahip olduğu zengin içerikle bu özelliklere sahip fonksiyonel gıdalar arasında yer aldığı düşünülmektedir.

Yapmış olduğumuz tez çalışmasında tarhana+YYD grubunun serum glukoz değeri YYD ile beslenen grupla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotası ve glukoz homeostazı arasındaki bağlantı üzerinde durmaktadır. Probiyotiklerin glukoz homeostazını modüle etmedeki rolünün incelediği Somayyeh Firouzi ve arkadaşları tarafından yapılan bir derlemede birincil olarak glukoz homeostazı ile ilişkili parametreler ikincil olarak ise lipid profili, vücut ağırlığı ve enerji alımı incelenmiştir. 17 hayvan çalışması ve 4 insan çalışması incelenmiştir. Bunlar arasında 16 hayvan çalışması ve üç insan çalışmasının en az bir glikoz homeostazı ile ilişkili parametresinde iyileşme sağlandığı görülmüştür. Probiyotiklerin konağın glukoz homeostazını etkilemelerinin olası yollarından birinin inflamatuvar sürecin önlenmesine veya gecikmesine yol açan bağırsak mikrobiyotasını değiştirmek olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bağırsak mikrobiyota kompozisyonun değişmesiyle bağırsak hormonlarında da değişim sağlanacaktır. Bağırsak hormonları, β hücreleri büyümesini ve hayatta kalmasını kontrol ederek glikoz homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (179).

Sivamaruthi ve arkadaşları tarafından fermente gıdaların antidiyabetik özelliklerini incelemek üzere hazırlanan bir derlemede, fermente gıdaların antiinflamatuvar, kognitif

fonksiyonların iyileştirilmesi, gastrointestinal sağlık, çeşitli metabolik bozuklukların iyileştirilmesi gibi sağlığı geliştirici etkilerinin varlığı in vivo ve in vitro çalışmalarla bildirilmiştir. Çeşitli çalışmalar fermente gıdaların antidiyabetik etkisinin fenolik bileşenler, antioksidanlar ve GABA (γ -aminobütirik asit) gibi biyoaktif bileşenlerden bazılarının sorumlu olduğunu düşünmektedirler (180).

Seong Lim ve Boo-Yong tarafından tip 2 diyabetli ratlar üzerinde 10 hafta süreyle *Bacillus* sp. tarafından fermente edilmiş pirinç kepeği ve soyadan oluşan fermente gıda takviyesinin antidiyabetik etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda fermente gıda takviyesi alan diyabetli ratların HbA1c, kan glukoz ve serum trigliserit seviyelerinde azalma sağlandığı görülmüştür (181).

M.Ray ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada YYD ile beslenen erkek fareler 8 hafta süresince *Bifidobacterium* sp ve *Bifidobacterium* sp tarafından fermente edilmiş pirinç bazlı fermente içecek takviyesi yapılarak obezitenin kontrolünde fermente gıdaların lipit metabolizması, glukoz homeostazı üzerine etkileri incelenmiştir. Gruplar; standart diyet, YYD, YYD+*Bifidobacterium* ve YYD+ fermente gıdadan oluşmaktadır. Çalışma sonucunda YYD+*Bifidobacterium* ve YYD+fermente gıda takviyeli gruplarda sadece YYD beslenen gruplara kıyasla daha düşük mezenterik, subkutan, perirenal ve epididimal yağ ağırlığı gözlenmiştir. Vücut yağ ağırlıkları üzerindeki azaltıcı etkinin YYD+fermente gıda takviyeli grupta YYD+*Bifidobacterium* takviyeli gruptan kısmen daha fazla olduğu görülmüştür. *Bifidobacterium* ve fermente gıda takviyeli gruplarda sadece YYD beslenen gruba kıyasla daha düşük total kolesterol, trigliserit ve diğer lipoprotein seviyeleri görüldü. Kan glukoz seviyeleri ise YYD beslenen grupta standart diyetle beslenen gruba kıyasla anlamlı derecede yüksekti bu durumun insülin dirençli diyabetin başlamasına bağlı hiperglisemi olduğu düşünülmektedir. *Bifidobacterium* ve fermente gıda takviyeli gruplarda ise kan glukoz seviyelerinin standart diyetle beslenen grubun sahip olduğu normal aralığa yakın bir şekilde azalma sağladığı görüldü. Bu çalışma sonucunda *bifidobacterium* sp. ile fermente edilmiş fermente gıdanın anti-obezite etkisinin içeriğinde bulunan biyoaktif organizmalarla birlikte fenolik bileşikler, prebiyotikler, diyet lifleri, vitaminler, mineraller, peptitler, antioksidanlar gibi birçok bileşikten kaynaklandığı düşünülmektedir. Nişasta bazlı destekleyici ortam, *bifidobakteriler* için iyi bir araçtır (bağırsakta asit ve safra açısından zengin sert ortama bir bariyer sağladığı için) aynı zamanda bağırsakta bile organizmanın sürekli büyümesi için prebiyotik bileşenler sağlar. Bu deneysel çalışma sonucunda tahıl bazlı fermente

gıdaların geliştirilmesinin obezite ve ilişkili bozuklukların tedavisinde alternatif bir yöntem olabileceği düşünülmüştür (182).

Çalışmamızda YYD ile beslenen grubun epididimal yağ ağırlık miktarları diğer iki gruba karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Tarhana+YYD ile beslenen grubun epididimal yağ ağırlık miktarı ise YYD ile beslenen gruba göre önemli derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Shouman Lasker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada YYD ile beslenen ratlara 8 hafta süreyle yoğurt takviyesi yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda yoğurt+YYD beslenen ratlar YYD ile beslenen ratlarla karşılaştırıldığında epididimal yağ ağırlıklarının ve serum glukoz değerlerinin önemli derecede düşük olduğu görülmüştür. Bu çalışmanın sonucunda diyetle yoğurt takviyesinin metabolik sendrom tedavisinde alternatif bir seçenek sağlayabileceği düşünülmüştür (183). Yoğurt sütte bulunan laktik asitin *Lactobacillus bulgaricus* ve diğer LAB'leri tarafından fermentasyonu sonucu oluşan probiyotik bir gıdadır (184).

Carmen Sayon-Orea ve arkadaşları tarafından yoğurt tüketimi ve ağırlık kazanımı, obezite, metabolik sendrom arasındaki ilişkinin incelendiği bir derlemede yoğurt tüketiminin adipoz doku kazanımını ve metabolik sendrom bileşenlerinin önlenmesinde etkili olduğu görülmüştür (101). Buradaki olası mekanizmalardan birinin ise kalsiyum metabolizması olduğu düşünülmektedir. 1,25-dihidroksivitamin D oluşumunun baskılanması ve ayrıca paratiroid hormonunun salgılanması yoluyla kalsiyum alımının lipogenezi azaltabileceği ve lipolizi artırabileceği ileri sürülmüştür. Bu bağlamda süt ürünlerinde ve özellikle yoğurtta bulunan kalsiyum alımının artmasının yağ oksidasyonunda bir artışa yol açabileceği ileri sürülmektedir (185).

Shuziki Kondo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, YYD ile beslenen C57BL/6J farelerde 8 haftalık süreyle bir probiyotik çeşidi olan *Bifidobacterium breve* B-3 suşu takviyesinin farelerde epididimal yağ ağırlığında, vücut ağırlığında artış sağlanmasına rağmen total kolesterol, serum glukoz seviyesi, insülin ve HOMA indeksinde azalma sağladığı görülmüştür (186).

Çalışmamızda tarhana+YYD grubunun total kolesterol seviyesi sadece YYD ile beslenen grubun kolesterol seviyesine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Probiyotiklerin kolesterol metabolizması üzerine etkilerini çeşitli mekanizmalar aracılığıyla sağladıkları düşünülmektedir. Bu olası mekanizmalar; Safra asitlerinin

probiyotiklerin safra tuzu hidrolazıyla enzimatik dekonjugasyonu, kolesterolün probiyotiklerle asimilasyonu, kolesterolün dekonjuge safra ile birlikte tekrarlanması, kolesterolün probiyotiklerin hücrelerine dahil edilmesi gibi çeşitli mekanizmalardır. Prebiyotiklerin olası mekanizmalarından biri ise prebiyotiklerin varlığında da probiyotikler tarafından KZYA üretimi artmasıdır (187).

Paola Gauffin Cano ve arkadaşları tarafından bir çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen yetişin erkek C57BL/6J farelerde 7 hafta süreyle Bifidobacterium pseudocatenulatum takviyesinin total kolesterol, trigliserit, glukoz ve adipoz dokuda azalma sağladığı görülmüştür (188).

Rehab F.M. Ali tarafından yapılan bir çalışmada hiperkolesterolemik diyetle beslenen ratlarda farklı miktarlarda Kishk takviyesinin ağırlık artışı, lipid profili ve bazı biyokimyasal parametreler üzerine etkisi incelenmiştir. Kishk, ana bileşenleri yoğurt ve tam buğday olan geleneksel fermente bir tahıl gıdasıdır. Kishk takviyeli gruplarda vücut ağırlık kazanımında anlamlı derecede azalma sağlandığı görülmüştür ve bu azalmanın sağlıklı bir diyetin parçası olan lif bakımından zengin gıdaların özellikle de tam tahıllı gıdaların tüketiminin artmasıyla sağlandığı düşünülmektedir. Diyet lifi, gıda alımı ve vücut ağırlığı artışı üzerindeki etkilerini farklı mekanizmalar yoluyla gösterebilir. Hem suda çözünmeyen hem de çözünmeyen diyet lifleri tarafından meydana gelen tokluk etkisi sindirilmeyen gıda bileşenleri ve suyun hacimsel hareketiyle mekanik bağırsak hareketlenmesini sağlar aynı zamanda nişasta sindirimini, glukoz emilimi geciktirir ve insülin tepkisini azaltır bu durum da tokluğu uzatır ve enerji tüketimini azaltır. Kishk takviyeli grupların lipid profilinde de önemli derecede iyileşme sağlandığı görülmüştür (189). Tam buğday lifinin safra bağlanması için yüzey alanını artırarak veya kısa zincirli yağ asitlerinin miktarını değiştirerek serum kolesterol seviyesini düşürdüğü öne sürülmektedir (190). Diyet lifinin kolesterol seviyesini azaltmasındaki olası diğer mekanizmalarından en çok kabul edilen safra asitlerinin emiliminin azalması ile fekal atılım ile vücuttan steroidlerin uzaklaştırılmasıdır (191).

Çalışmamızda kontrol grubunun HDL kolesterol seviyesi YYD ve Tarhana+YYD grubunun HDL kolesterol seviyesiyle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Tarhana+YYD ve YYD gruplarının HDL kolesterol seviyeleri karşılaştırıldığında ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Plazma HDL kolesterol seviyesi ile aterosklerotik kaynaklı kardiyovasküler hastalıklar arasında güçlü bir ters orantı bulunmaktadır (192). Yapılan hayvan çalışmalarında diyetin kolesterol ve yağ içeriğinin HDL kolesterolün yapısını ve fonksiyonunu değiştirebileceği belirtilmiştir. Özellikle uzun süreli yüksek yağlı diyetin farelerde HDL kolesterolün antioksidan, antiinflamatuvar fonksiyonunu bozduğu görülmüştür ve bu etki artmış HDL lipit hidroperoksit içeriği ile ilişkilendirilmiştir (193). Çeşitli çalışmalarda obez fare modellerinde düşük HDL kolesterol seviyeleri görülürken bazı çalışmalarda da HDL kolesterolde artış gözlenmiştir (170).

Won-Young Cho ve arkadaşları tarafından YYD ile beslenen ratlara 8 hafta süreyle Moğolistan geleneksel fermente süt ürünlerinden elde edilen *Lactobacillus Fermentum*S2 suşu ile fermente edilen yoğurt takviyesinin vücut ağırlığı, adipoz doku ve biyokimyasal parametreler üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışma sonunda yoğurt takviyesi alan grubun sadece YYD ile karşılaştırıldığında lipit profilinin iyileştiği, epididimal yağ ağırlığının azaldığı görülmüştür. HDL kolesterol seviyesinin ise yoğurt takviyeli grupta YYD ile beslenen gruba kıyasla arttığını fakat bu artışın anlamlı bir derecede olmadığı belirtilmiştir (194).

Young Ae Cho ve arkadaşları tarafından probiyotiklerin kan lipit düzeylerine olan etkisini incelemek için yapılan randomize kontrollü bir çalışmada probiyotiklerin total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerini önemli derecede azalttığını fakat HDL kolesterol ve trigliserit seviyesinde ise önemli bir değişim sağlamadığı görülmüştür. Yapılan bu çalışmada probiyotiklerin kan lipit konsantrasyonlarına etkisinde bakteri suşlarının çeşidi, dozajları, kullanılma yöntemlerinin önemli olduğu ifade edilmiştir (195). Çeşitli çalışmalar bazı bakterilerin kolesterol üzerinde etkilerinde spesifik metabolik üretimdeki farklılıklar, asit veya safrada kalma yeteneğiyle ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (196).

İnulin oligosakkaritler ve polisakkaritlerden oluşan fruktan bir karışım olan (oligofruktoz) fonksiyonel bitki polisakkaritidir. Soğan, buğday, arpa, sarımsak, enginar, muz, hindiba en önemli inülin kaynaklarıdır (197). İnülinin lipit profilini ve glukoz metabolizmasının iyileştirici etkiye sahip olduğu bilinmektedir. İnülin bu iyileştirici etkiyi birçok mekanizma aracılığıyla gerçekleştirir ve bu mekanizmalardan bazıları şunlardır; lipitlerin de nova sentezinden sorumlu hepatik enzimlerin gen ekspresyonunda azalma sağlayarak, KZYA üretimini arttırarak lipoprotein lipaz aktivitesinin arttırılmasını

sağlayarak, toklukla ilişkili peptit hormonlarının üretimini arttırarak kan glukoz ve insülin düzeyini düzenleyerek ve safra tuzları, kolesterolün fekal atılımını arttırarak sağladığı düşünülmektedir (198).

Çalışmamızda kullanılan tarhana geleneksel yöntemler izlenerek evde yapılmıştır. İçeriğinde yer alan soğan ve tam buğday unu önemli inülin kaynaklarıdır. Pişmiş soğan 3g/100 inülin (199) içermektedir ve tarifte 2 kg soğan (60 g inülin) kullanılmıştır. Tam buğday unu ise 2.4g/100 (199) inülin içermektedir ve tarifte 4 kg tam buğday un (96 g inülin) kullanılmıştır. Çalışmamızda elde edilen bulgularda YYD' a göre tarhana+YYD grununun kan glukoz değeri ve lipit değerlerinde anlamlı derecede azalma sağlandığı görülmüştür.

Cindy Le Bourgot ve arkadaşları tarafından fruktooligosakkaritlerin glukoz homeostazisi üzerine etkilerinin hayvan modelleri üzerinde incelendiği bir derlemede genel olarak kemirgenlerde FOS takviyesi hayvanların metabolik durumu (sağlıklı, obez veya diyabetik) ve diyet türleri (düşük yağ veya yüksek yağ) ne olursa olsun, takviye verilmemiş hayvanlara kıyasla açlık glisemisini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Fruktooligosakkarit takviyesi aralığı toplam diyetin % 5-13' ü ve süresi takviye süresi 2-14 hafta arasında değişmekteydi. Şaşırtıcı bir şekilde yüksek yağlı diyetle beslenen kemirgenlerin kan glukoz değerlerindeki azalma az yağlı diyetle beslenenlerin kan glukoz değerinde gözlenen azalmaya kıyasla daha belirgin olduğu belirtilmiştir (200). Fruktooligosakkaritlerin bu etkiyi birçok mekanizma ile sağladığı düşünülmektedir bu mekanizmalardan biri ise FOS' un bağırsak mikrobiyotasında fermente edilmeleri sonucu oluşan KZYA'nin intestinal L hücreleri tarafından bir inkrentin olan GLP-1 salınımını uyarmasıdır. GLP-1 salındıktan sonra pankreatik β hücreleri üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak insülin salınımını uyarır ve glukoz metabolizmasının düzenlenmesine katkı sağlar (201).

Patrice D. Cani ve arkadaşları tarafından YYD ile beslenen erkek wistar ratlara 50 gün süresince oligofruktoz takviyesi yapılmıştır. Çalışma sonucunda oligofruktoz takviyesi alan grupların sadece YYD ile beslenen gruplara kıyasla daha düşük ağırlık kazanımı, gıda alımı, epididimal yağ ağırlığı, serum trigliserit seviyesi, ghrelin seviyesi ve artmış GLP-1 seviyesi görülmüştür (202).

5.1. Sonuç ve Öneriler

Bu tez çalışmasında 8 hafta süresince yüksek yağlı diyet ile beslenen erkek BALB/c suşu farelerde geleneksel tahıl bazlı fermente bir gıda olan tarhananın vücut ağırlığı, epididimal yağ ağırlığı, serum glukoz değeri ve lipit profili üzerine etkileri incelenmiştir.

Bu çalışma sonucunda; deney grupları arasında ağırlık artışı bakımından 6. ve 7. haftalar haricinde anlamlı bir ağırlık artışı bulunmamıştır ($p>0.05$). Bu haftalarda değerlendirilen en yüksek ağırlık ortalaması ise YYD ile beslenen grupta gözlenmiştir.

Deney gruplarının epididimal yağ ağırlıkları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). En düşük epididimal yağ kontrol grubunda gözlenirken; tarhana+YYD ve YYD grupları karşılaştırıldığında ise tarhana+YYD grubunun daha düşük epididimal yağa sahip olduğu görülmüştür.

Deney gruplarının serum glukoz değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.05$). En düşük glukoz seviyesi kontrol grubunda görülmüştür. Tarhana+YYD grubu ve YYD grupları karşılaştırıldığında ise tarhana+YYD grubunda anlamlı derecede düşük seviyede serum glukoz değeri bulunmuştur.

Deney gruplarının lipit profil (total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit) sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0.05$).

Büyük bir hızla gelişen ve değişen dünyada insanların yeme alışkanlıkları da büyük oranda değişmiştir. Evde hazırlanan yiyecekler yerine daha kolay ulaşılabilir ve hazır gıdalara talep artmıştır. Batı tarzı diyet olarak adlandırılan bu diyetin içeriği çoğunlukla yüksek yağlı, yüksek şekerli, tuz oranı yüksek, düşük lif içerikli ve vitamin-mineral bakımından fakir yiyeceklerden oluşmaktadır. Bu tarz diyetlerin artışıyla birlikte başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere tip2 diyabet, karaciğer hastalıkları, obezite, metabolik sendrom gibi birçok bozukluk meydana gelmektedir. Bu hastalıklar ekonomik açıdan da ülkelere büyük bir yük oluşturmaktadır. Hastalıkların ortaya çıkmasının engellenmesinde veya tedavi sürecinde diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri hem birey için hem de devlet için daha ulaşılabilir, uygulanabilir ve ekonomik stratejilerin temelini oluşturmaktadır. Bu bağlamda hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde beslenmenin rolü gün geçtikçe artmaktadır. İlaç, kapsül, toz formunda olmayıp günlük beslenmemizin bir parçası olan zengin gıda içeriğine sahip koruyucu besinler fonksiyonel gıdalar olarak

adlandırılırlar. Fermente gıdalar fonksiyonel gıdalar sınıfında yer almaktadırlar. Sağlıklı bir diyet besin çeşitliliğinin esas alındığı dengeli bir örüntüden meydana gelmelidir. Fermente gıdaları günlük beslenmemize örüntüyü bozmayacak şekilde ilave ederek korucuyu etkilerinden yararlanabiliriz. Geleneksel fermente gıdaların üretimi çoğunlukla evlerde hane halkına yetecek şekilde yapılmaktadır. Bu gıdalar üretimlerinin hane halkı seviyesinden çıkarılıp endüstriyel seviyeye taşınmasıyla daha ulaşılabilir hale gelebilirler. Çalışmamızda kullandığımız fonksiyonel bir gıda olan tarhana lipid profili, epididimal yağ ağırlığı ve glukoz seviyesinde sağladığı olumlu etkiyle birçok hastalığın gelişme riskini önemli ölçüde azaltmıştır. Sonrasında planlanan ilave çalışmalarla farklı parametrelerin de analizleri sağlanarak tarhananın koruyucu etkisinin literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.



6. KAYNAKLAR

1. Singh RB, Takahashi T, Nakaoka T, Otsuka K, Toda E, Shin HH, Lee M-K, Beeharry V, Hristova K and Fedacko JJTONJ. Nutrition in transition from Homo sapiens to Homo economicus. 2013;6(1).
2. Fedacko J, Takahashi T, Singh RB, Pella D, Chibisov S, Hristova K, Pella D, Elkilany GN, Tomar RS and Juneja LR. Globalization of diets and risk of noncommunicable diseases. The role of functional food security in global health: Elsevier, 2019:87-107.
3. Shafiee MNJD. Dietary Fats: Health and Consumers. 2015:13.
4. Sanders TA. Introduction: the role of fats in human diet. Functional Dietary Lipids: Elsevier, 2016:1-20.
5. Liu AG, Ford NA, Hu FB, Zelman KM, Mozaffarian D and Kris-Etherton PMJNj. A healthy approach to dietary fats: understanding the science and taking action to reduce consumer confusion. 2017;16(1):53.
6. Tamang JP, Shin D-H, Jung S-J and Chae S-WJFim. Functional properties of microorganisms in fermented foods. 2016;7:578.
7. Bayrakçı HA, Bilgiçli NJJofs and technology. Influence of resistant starches on chemical and functional properties of tarhana. 2015;52(8):5335-40.
8. da Silva TF, Casarotti SN, de Oliveira GLV, Penna ALBJCRiFS and Nutrition. The impact of probiotics, prebiotics, and synbiotics on the biochemical, clinical, and immunological markers, as well as on the gut microbiota of obese hosts. 2020:1-19.
9. Kabak B, Dobson ADJCrifs and nutrition. An introduction to the traditional fermented foods and beverages of Turkey. 2011;51(3):248-60.
10. Anagnostopoulos DA and Tsaltas D. Fermented Foods and Beverages. Innovations in Traditional Foods: Elsevier, 2019:257-91.
11. Jay JM, Loessner MJ and Golden DA. *Modern food microbiology*: Springer Science & Business Media, 2008.
12. Mazzeo L and Piemonte V. Fermentation and biochemical engineering: principles and applications. Studies in Surface Science and Catalysis: Elsevier, 2019:261-85.
13. Şanlıer N, Gökçen BB, Sezgin ACJCrifs and nutrition. Health benefits of fermented foods. 2019;59(3):506-27.

14. Blandino A, Al-Aseeri M, Pandiella S, Cantero D and Webb CJFri. Cereal-based fermented foods and beverages. 2003;36(6):527-43.
15. Ozdemir S, Gocmen D and Yildirim Kumral AJFRI. A traditional Turkish fermented cereal food: Tarhana. 2007;23(2):107-21.
16. Daglioğlu OJFN. Tarhana as a traditional Turkish fermented cereal food. Its recipe, production and composition. 2000;44(2):85-88.
17. Şimşek Ö and Zehir DJAG. Bebek Beslenmesi İçin Zenginleştirilmiş Formülasyonla Hazırlanan Uşak Tarhanası Hamurunun Fermantasyonunda Mikrobiyolojik ve Kimyasal Değişimler. 2018;16(4):403-10.
18. Sengun IY, Nielsen DS, Karapinar M and Jakobsen MJJofm. Identification of lactic acid bacteria isolated from Tarhana, a traditional Turkish fermented food. 2009;135(2):105-11.
19. Ekinci RJFc. The effect of fermentation and drying on the water-soluble vitamin content of tarhana, a traditional Turkish cereal food. 2005;90(1-2):127-32.
20. Gocmen D, Gurbuz O, Rouseff RL, Smoot JM, Dagdelen AFJEFR and Technology. Gas chromatographic-olfactometric characterization of aroma active compounds in sun-dried and vacuum-dried tarhana. 2004;218(6):573-78.
21. Değirmencioğlu N, Dağdelen AF, Dağdelen F and Göçmen D. Influence of tarhana herb (*Echinophora sibthorpiana*) on fermentation of tarhana, Turkish traditional fermented food. 2005.
22. Uçar A and Pınar FJJFAE. Comparison of some chemical and microbiological quality of homemade tarhana in Ankara, Turkey. 2011;9:34-37.
23. YILDIRIM Ç and GÜZELER NJNBvTD. Tarhana Cipsi.5:1-8.
24. YÖRÜKOĞLU T and DAYISOYLU KSJAÜZFD. Yöresel Maraş tarhanasının fonksiyonel ve kimyasal bazı özellikleri. 2016;47(1):53-63.
25. Guarner F, Sanders M and Eliakim R. World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics. February 2017.
26. Markowiak P and Śliżewska KJN. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. 2017;9(9):1021.
27. Sanders ME, Goh YJ, Klaenhammer TRJFMF and Frontiers. Probiotics and Prebiotics. 2019:831-54.
28. Oelschlaeger TAJJoMM. Mechanisms of probiotic actions—a review. 2010;300(1):57-62.

29. Pandey KR, Naik SR, Vakil BVJJoFs and technology. Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. 2015;52(12):7577-87.
30. Cantarel BL, Lombard V and Henrissat BJPo. Complex carbohydrate utilization by the healthy human microbiome. 2012;7(6).
31. Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, Scott K, Stanton C, Swanson KS, Cani PDJNrG and hepatology. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. 2017;14(8):491.
32. Ouwehand AC, Derrien M, de Vos W, Tiihonen K and Rautonen NJCoib. Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. 2005;16(2):212-17.
33. Slizewska K, Nowak A, Barczynska R and Libudzisz ZJŻNTJ. Prebiotyki-definicja, właściwości i zastosowanie w przemyśle. 2013;20(1).
34. Oliveira G and González-Molero IJEyN. An update on probiotics, prebiotics and symbiotics in clinical nutrition. 2016;63(9):482-94.
35. Brownawell AM, Caers W, Gibson GR, Kendall CW, Lewis KD, Ringel Y and Slavin JLJTJon. Prebiotics and the health benefits of fiber: current regulatory status, future research, and goals. 2012;142(5):962-74.
36. Lee YK and Salminen S. *Handbook of probiotics and prebiotics*: John Wiley & Sons, 2009.
37. Van den Abbeele P, Venema K, Van de Wiele T, Verstraete W, Possemiers SJJoa and chemistry f. Different human gut models reveal the distinct fermentation patterns of arabinoxylan versus inulin. 2013;61(41):9819-27.
38. Van Loo J, Clune Y, Bennett M and Collins JKJBJoN. The SYNCAN project: goals, set-up, first results and settings of the human intervention study. 2005;93(S1):S91-S98.
39. Schiffrin E, Thomas D, Kumar V, Brown C, Hager C, Van't Hof M, Morley J, Guigoz YJTJon, health and aging. Systemic inflammatory markers in older persons: the effect of oral nutritional supplementation with prebiotics. 2007;11(6):475.
40. Rivière A, Selak M, Lantin D, Leroy F and De Vuyst LJFim. Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut. 2016;7:979.
41. Yang J, Martínez I, Walter J, Keshavarzian A and Rose DJJA. In vitro characterization of the impact of selected dietary fibers on fecal microbiota composition and short chain fatty acid production. 2013;23:74-81.

42. Shokryazdan P, Jahromi MF, Navidshad B, Liang JBJMm and immunology. Effects of prebiotics on immune system and cytokine expression. 2017;206(1):1-9.
43. LeBlanc JG, Milani C, De Giori GS, Sesma F, Van Sinderen D and Ventura MJCoib. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. 2013;24(2):160-68.
44. Theilmann MC, Goh YJ, Nielsen KF, Klaenhammer TR, Barrangou R and Abou Hachem MJM. Lactobacillus acidophilus metabolizes dietary plant glucosides and externalizes their bioactive phytochemicals. 2017;8(6).
45. Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG and Salazar NJFim. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. 2016;7:185.
46. Goubeyre P, Denery S and Bodinier MJJolb. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: impact on the gut immune system and allergic reactions. 2011;89(5):685-95.
47. Mohanty D, Misra S, Mohapatra S and Sahu PSJFb. Prebiotics and synbiotics: Recent concepts in nutrition. 2018;26:152-60.
48. Sekhon BS, Jairath SJJoep and research. Prebiotics, probiotics and synbiotics: an overview. 2010;1(2):13.
49. De Vrese M and Schrezenmeir. Probiotics, prebiotics, and synbiotics. Food biotechnology: Springer, 2008:1-66.
50. Manigandan T, Mangaiyarkarasi S, Hemalatha R, Hemalatha V, Murali NJB and Journal P. Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. 2012;5(2):295.
51. Heyman M, Ménard SJC and Sciences ML. Probiotic microorganisms: how they affect intestinal pathophysiology. 2002;59(7):1151.
52. Zhang M-M, Cheng J-Q, Lu Y-R, Yi Z-H, Yang P and Wu X-TJWjogW. Use of pre-, pro-and synbiotics in patients with acute pancreatitis: a meta-analysis. 2010;16(31):3970.
53. Gropper SS and Smith JL. *Advanced nutrition and human metabolism*: Cengage Learning, 2012.
54. Zirnheld KH, Warner DR, Warner JB, Hardesty JE, McClain CJ and Kirpich IAJLR. Dietary fatty acids and bioactive fatty acid metabolites in alcoholic liver disease. 2019.
55. Das UNJCpb. Essential fatty acids-a review. 2006;7(6):467-82.
56. Nelson DL, Lehninger AL and Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry*: Macmillan, 2008.

57. Yen C-LE, Stone SJ, Koliwad S, Harris C and Farese RVJ. Thematic review series: glycerolipids. DGAT enzymes and triacylglycerol biosynthesis. 2008;49(11):2283-301.
58. Ratnayake WN, Galli CJA. Fat and fatty acid terminology, methods of analysis and fat digestion and metabolism: a background review paper. 2009;55(1-3):8.
59. Morgan A, Mooney KM, Wilkinson SJ, Pickles N and McAuley MTJ. Cholesterol metabolism: A review of how ageing disrupts the biological mechanisms responsible for its regulation. 2016;27:108-24.
60. Iqbal J, Hussain MMJA. Intestinal lipid absorption. 2009;296(6):E1183-E94.
61. Champe PC, Harvey RA and Ferrier DR. *Biochemistry*: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
62. Lent-Schochet D and Jialal I. Biochemistry, Lipoprotein Metabolism. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing, 2019.
63. Semenkovich CF, Goldberg AC and Goldberg IJ. Disorders of lipid metabolism. Williams Textbook of Endocrinology: Elsevier, 2016:1660-700.
64. Illingworth DRJA. Lipoprotein metabolism. 1993;22(1):90-97.
65. Feingold KR and Grunfeld C. Introduction to lipids and lipoproteins. Endotext [Internet]: MDText. com, Inc., 2018.
66. Jain KS, Kathiravan M, Somani RS, Shishoo CJB and chemistry m. The biology and chemistry of hyperlipidemia. 2007;15(14):4674-99.
67. Onwe P, Folawiyo M, Anyigor-Ogah C, Umahi G, Okorochoa A, Afoke AJI. Hyperlipidemia: etiology and possible control. 2015;14(10):93-100.
68. Shattat GFJB and Journal P. A review article on hyperlipidemia: types, treatments and new drug targets. 2015;7(1):399-409.
69. Verma NJJCPR. Introduction to hyperlipidemia and its treatment: A review. 2016;9(1):6-14.
70. Fredrickson DS and Lees RSJC. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. 1965;31(3):321-27.
71. Chait A, Brunzell JDJE and America mcoN. Acquired hyperlipidemia (secondary dyslipoproteinemias). 1990;19(2):259-78.
72. Stone NJJMCNA. Secondary causes of hyperlipidemia. 1994;78(1):117-41.

73. Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JAS, Champagne CM, Karmally W and Sikand GJJotAda. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. 2008;108(2):287-331.
74. Arai H, Davidson MH, Kesaniemi A and Sadikot SJJocl. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia—full report Expert Dyslipidemia Panel of the International Athero. 2014;8:29-60.
75. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Miller NH, Hubbard VS, Lee I-M, Lichtenstein AH, Loria CM and Millen BEJJotACoC. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014;63(25 Part B):2960-84.
76. Von Schacky C and Harris WSJCr. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. 2007;73(2):310-15.
77. Daniell E and Ryan EPJTMBoPGD. The nutrigenome and gut microbiome: chronic disease prevention with crop phytochemical diversity. 2012:341.
78. Vo T-S and Kim S-KJJoFf. Fucoidans as a natural bioactive ingredient for functional foods. 2013;5(1):16-27.
79. Cruz AG, Cadena RS, Walter EH, Mortazavian AM, Granato D, Faria JA, Bolini HMJCRIFS and Safety F. Sensory analysis: relevance for prebiotic, probiotic, and synbiotic product development. 2010;9(4):358-73.
80. Heller KJJTAjocn. Probiotic bacteria in fermented foods: product characteristics and starter organisms. 2001;73(2):374s-79s.
81. Ogunremi OR, Agrawal R, Sanni AIJFs and nutrition. Development of cereal-based functional food using cereal-mix substrate fermented with probiotic strain—*Pichia kudriavzevii* OG 32. 2015;3(6):486-94.
82. Şimşekli N and Doğan İSJIÜFBED. Geleneksel ve fonksiyonel ürün olarak Maraş tarhanası. 2015;5(4):33-40.
83. Aggarwal J, Swami G, Kumar MJJoc and JCDR dr. Probiotics and their effects on metabolic diseases: an update. 2013;7(1):173.
84. Wilcox GJCbr. Insulin and insulin resistance. 2005;26(2):19.
85. Farooqui AA. *Insulin Resistance As a Risk Factor in Visceral and Neurological Disorders*: Academic Press, 2020.
86. Shulman GIJTJoci. Cellular mechanisms of insulin resistance. 2000;106(2):171-76.

87. Bódís K and Roden MJEjoci. Energy metabolism of white adipose tissue and insulin resistance in humans. 2018;48(11):e13017.
88. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS and Fried SKJBosd. Sex differences in human adipose tissues—the biology of pear shape. 2012;3(1):13.
89. Ahima RS, Flier JSJTIE and Metabolism. Adipose tissue as an endocrine organ. 2000;11(8):327-32.
90. Fruhbeck G, Gómez-Ambrosi J, Muruzábal FJ, Burrell MAJAJOP-E and Metabolism. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. 2001;280(6):E827-E47.
91. Smith UJIjoo. Impaired ('diabetic') insulin signaling and action occur in fat cells long before glucose intolerance—is insulin resistance initiated in the adipose tissue? 2002;26(7):897-904.
92. Kahn SE, Hull RL and Utzschneider KMJN. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. 2006;444(7121):840-46.
93. Girard J, Lafontan MJD and metabolism. Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism and insulin resistance. Part II: Visceral adipose tissue production and liver metabolism. 2008;34(5):439-45.
94. Item F and Konrad DJOR. Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited. 2012;13:30-39.
95. Bergman RN, Kim SP, Catalano KJ, Hsu IR, Chiu JD, Kabir M, Hucking K and Ader MJO. Why visceral fat is bad: mechanisms of the metabolic syndrome. 2006;14(S2):16S-19S.
96. Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB and Krauss RMJTAjocn. Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. 2010;91(3):535-46.
97. Mozaffarian D and Ludwig DSJJ. The 2015 US dietary guidelines: lifting the ban on total dietary fat. 2015;313(24):2421-22.
98. Saberi M, Woods N-B, de Luca C, Schenk S, Lu JC, Bandyopadhyay G, Verma IM and Olefsky JMJCm. Hematopoietic cell-specific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice. 2009;10(5):419-29.
99. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM and Burcelin RJD. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet–induced obesity and diabetes in mice. 2008;57(6):1470-81.

100. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD and Bäckhed FJCM. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. 2015;22(4):658-68.
101. Sayon-Orea C, Martínez-González MA, Ruiz-Canela M and Bes-Rastrollo MJAIN. Associations between yogurt consumption and weight gain and risk of obesity and metabolic syndrome: a systematic review. 2017;8(1):146S-54S.
102. Robberecht H, Hermans NJMs and disorders r. Biomarkers of metabolic syndrome: biochemical background and clinical significance. 2016;14(2):47-93.
103. Mazidi M, Rezaie P, Kengne AP, Mobarhan MG, Ferns GAJD, Research MSC and Reviews. Gut microbiome and metabolic syndrome. 2016;10(2):S150-S57.
104. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, Marasco G, Taddia M and Colecchia AJWjogW. Gut microbiota and metabolic syndrome. 2014;20(43):16079.
105. Chou C-L and Fang T-CJTCTMJ. Incidental chronic kidney disease in metabolic syndrome. 2010;22(1):11-17.
106. Graf C and Ferrari NJVm. Metabolic syndrome in children and adolescents. 2016;32(5):357-62.
107. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ and Smith Jr SCJC. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. 2005;112(17):2735-52.
108. Miglioranza Scavuzzi B, Miglioranza LHdS, Henrique FC, Pitelli Paroschi T, Lozovoy MAB, Simão ANC and Dichi IJEoott. The role of probiotics on each component of the metabolic syndrome and other cardiovascular risks. 2015;19(8):1127-38.
109. Fuster V. Global burden of cardiovascular disease: time to implement feasible strategies and to monitor results: Journal of the American College of Cardiology, 2014.
110. Luo L and Liu MJJoe. Adipose tissue in control of metabolism. 2016;231(3):R77-R99.
111. Gadelha CJMU and Bezerra ANJJvb. Effects of probiotics on the lipid profile: systematic review. 2019;18.
112. Harambat J, Bonthuis M, van Stralen KJ, Ariceta G, Battelino N, Bjerre A, Jahnukainen T, Leroy V, Reusz G, Sandes AR, Sinha MD, Groothoff JW, Combe C, Jager KJ, Verrina E, Schaefer F and Registry EE-E. Adult height in patients with

- advanced CKD requiring renal replacement therapy during childhood. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):92-99.
113. Alou MT, Lagier J-C and Raoult DJH MJ. Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders. 2016;1:3-11.
 114. Cani PD, Delzenne NMJP and therapeutics. The gut microbiome as therapeutic target. 2011;130(2):202-12.
 115. Rebolledo C, Cuevas A, Zambrano T, Acuña JJ, Jorquera MA, Saavedra K, Martínez C, Lanás F, Serón P and Salazar LAJBri. Bacterial community profile of the gut microbiota differs between hypercholesterolemic subjects and controls. 2017;2017.
 116. Bedani R, Rossi EA, Cavallini DCU, Pinto RA, Vendramini RC, Augusto EM, Abdalla DSP and Saad SMIJFRI. Influence of daily consumption of synbiotic soy-based product supplemented with okara soybean by-product on risk factors for cardiovascular diseases. 2015;73:142-48.
 117. Miremadi F, Sherkat F and Stojanovska LJJoFF. Hypocholesterolaemic effect and anti-hypertensive properties of probiotics and prebiotics: A review. 2016;25:497-510.
 118. Tremaroli V and Bäckhed FJN. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. 2012;489(7415):242-49.
 119. Fernández J, Redondo-Blanco S, Gutiérrez-del-Río I, Miguélez EM, Villar CJ and Lombó FJJoFF. Colon microbiota fermentation of dietary prebiotics towards short-chain fatty acids and their roles as anti-inflammatory and antitumour agents: A review. 2016;25:511-22.
 120. St-Onge M-P, Farnworth ER and Jones PJTAjocn. Consumption of fermented and nonfermented dairy products: effects on cholesterol concentrations and metabolism. 2000;71(3):674-81.
 121. Delzenne NM and Kok NJTAjocn. Effects of fructans-type prebiotics on lipid metabolism. 2001;73(2):456s-58s.
 122. Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ, Berenjian A and Ghasemi YJF. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. 2019;8(3):92.
 123. Beserra BT, Fernandes R, do Rosario VA, Mocellin MC, Kuntz MG and Trindade EBJCn. A systematic review and meta-analysis of the prebiotics and synbiotics effects on glycaemia, insulin concentrations and lipid parameters in adult patients with overweight or obesity. 2015;34(5):845-58.

124. Frayn K, Karpe F, Fielding B, Macdonald I and Coppack SJIjoo. Integrative physiology of human adipose tissue. 2003;27(8):875-88.
125. Hersoug LG, Møller P and Loft SJOR. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity. 2016;17(4):297-312.
126. Nilsson A, Östman E, Preston T and Björck IJEjocn. Effects of GI vs content of cereal fibre of the evening meal on glucose tolerance at a subsequent standardized breakfast. 2008;62(6):712-20.
127. Respondek F, Gerard P, Bossis M, Boschat L, Bruneau A, Rabot S, Wagner A and Martin J-CJPo. Short-chain fructo-oligosaccharides modulate intestinal microbiota and metabolic parameters of humanized gnotobiotic diet induced obesity mice. 2013;8(8).
128. Everard A, Lazarevic V, Derrien M, Girard M, Muccioli GG, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, François P and de Vos WMJd. Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. 2011;60(11):2775-86.
129. De Luis D, De la Fuente B, Izaola O, Conde R, Gutiérrez S, Morillo M and Torres CTJNh. Double blind randomized clinical trial controlled by placebo with an alpha linoleic acid and prebiotic enriched cookie on risk cardiovascular factor in obese patients. 2011;26(4):827-33.
130. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E, Ngom-Bru C, Berger B, Philippe L and Ammon-Zuffrey CJBJoN. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1. 3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. 2014;111(8):1507-19.
131. Guo Z, Liu X, Zhang Q, Shen Z, Tian F, Zhang H, Sun Z, Zhang H, Chen WJN, Metabolism and Diseases C. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. 2011;21(11):844-50.
132. Naruszewicz M, Johansson M-L, Zapolska-Downar D and Bukowska HJTJajocn. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on cardiovascular disease risk factors in smokers. 2002;76(6):1249-55.
133. Ejtahed H, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V and Akbarian-Moghari AJJods. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. 2011;94(7):3288-94.

134. Jong A, Bhandari M and Kawabata JJFC. α -Glucosidase inhibitors from Devil tree. 2007;103:1319-23.
135. Ayyash M, Johnson SK, Liu S-Q, Mesmari N, Dahmani S, Al Dhaheri AS and Kizhakkayil JJFc. In vitro investigation of bioactivities of solid-state fermented lupin, quinoa and wheat using *Lactobacillus* spp. 2019;275:50-58.
136. Reid G, Abrahamsson T, Bailey M, Bindels LB, Bubnov R, Ganguli K, Martoni C, O'Neill C, Savignac HM and Stanton CJBm. How do probiotics and prebiotics function at distant sites? 2017;8(4):521-33.
137. Bliss ES and Whiteside EJFip. The gut-brain axis, the human gut microbiota and their integration in the development of obesity. 2018;9:900.
138. Rastelli M, Knauf C and Cani PDJO. Gut microbes and health: a focus on the mechanisms linking microbes, obesity, and related disorders. 2018;26(5):792-800.
139. Lam YY, Maguire S, Palacios T and Caterson IDJN. Are the gut bacteria telling us to eat or not to eat? Reviewing the role of gut microbiota in the etiology, disease progression and treatment of eating disorders. 2017;9(6):602.
140. Delgado GTC and Tamashiro WMdSCJFRI. Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. 2018;113:183-88.
141. Falcinelli S, Rodiles A, Hatef A, Picchiatti S, Cossignani L, Merrifield DL, Unniappan S and Carnevali OJJocg. Influence of probiotics administration on gut microbiota core: a review on the effects on appetite control, glucose, and lipid metabolism. 2018;52:S50-S56.
142. Dao MC and Clément KJEjoim. Gut microbiota and obesity: Concepts relevant to clinical care. 2018;48:18-24.
143. Chen Y-T, Yang N-S, Lin Y-C, Ho S-T, Li K-Y, Lin J-S, Liu J-R and Chen M-JJSr. A combination of *Lactobacillus mali* APS1 and dieting improved the efficacy of obesity treatment via manipulating gut microbiome in mice. 2018;8(1):6153.
144. Byrne C, Chambers E, Morrison D and Frost GJIjoo. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. 2015;39(9):1331-38.
145. Adam TC and Westerterp-Plantenga MSJBJoN. Glucagon-like peptide-1 release and satiety after a nutrient challenge in normal-weight and obese subjects. 2005;93(6):845-51.
146. Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, Sajedi A, Smith KL, Parkinson JR, Ghatei MA and Bloom SRJBr. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY3–

- 36 and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal–brainstem–hypothalamic pathway. 2005;1044(1):127-31.
147. Bauer PV, Hamr SC, Duca FAJC and sciences ml. Regulation of energy balance by a gut–brain axis and involvement of the gut microbiota. 2016;73(4):737-55.
 148. Buhmann H, le Roux CW, Bueter MJB and Gastroenterology RC. The gut–brain axis in obesity. 2014;28(4):559-71.
 149. Suzuki K, Jayasena CN and Bloom SRJEdr. Obesity and appetite control. 2012;2012.
 150. Edwards C, Todd JF, Mahmoudi M, Wang Z, Wang RM, Ghatei MA and Bloom SRJD. Glucagon-like peptide 1 has a physiological role in the control of postprandial glucose in humans: studies with the antagonist exendin 9-39. 1999;48(1):86-93.
 151. Cani PD and Delzenne NMJCpd. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. 2009;15(13):1546-58.
 152. Parnell JA and Reimer RAJBJoN. Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter Bacteroidetes and Firmicutes in lean and obese JCR: LA-cp rats. 2012;107(4):601-13.
 153. Yadav H, Lee J-H, Lloyd J, Walter P and Rane SGJJObc. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. 2013;288(35):25088-97.
 154. Batterham RJCrfpYip-ms and Metab b-wrC. Heffron H, Kapoor S, Chivers JE, Chandarana K, Herzog H, Le Roux CW, Thomas EL, Bell JD, Withers DJ. 2006;4:223-33.
 155. Oesch S, Rüegg C, Fischer B, Degen L, Beglinger CJP and Behavior. Effect of gastric distension prior to eating on food intake and feelings of satiety in humans. 2006;87(5):903-10.
 156. Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW, Withers DJ, Frost GS, Ghatei MA and Bloom SRJNEJoM. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3–36. 2003;349(10):941-48.
 157. Adrian T, Ferri G, Bacarese-Hamilton A, Fuessl H, Polak J and Bloom SJG. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. 1985;89(5):1070-77.
 158. Broberger C, Landry M, Wong H, Walsh JN and Hökfelt TJN. Subtypes Y1 and Y2 of the neuropeptide Y receptor are respectively expressed in pro-opiomelanocortin-

- and neuropeptide-Y-containing neurons of the rat hypothalamic arcuate nucleus. 1997;66(6):393-408.
159. Covasa M, Stephens R, Todorean R and Cobuz CJFie. Intestinal Sensing by Gut Microbiota: Targeting Gut Peptides. 2019;10:82.
 160. Greiner TU and Bäckhed FJMm. Microbial regulation of GLP-1 and L-cell biology. 2016;5(9):753-58.
 161. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, De Backer F, Neyrinck AM and Delzenne NMJTAjocn. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. 2009;90(5):1236-43.
 162. Ingerslev AK, Mutt SJ, Lærke HN, Hedemann MS, Theil PK, Nielsen KL, Jørgensen H, Herzig K-H and Knudsen KEBJPo. Postprandial PYY increase by resistant starch supplementation is independent of net portal appearance of short-chain fatty acids in pigs. 2017;12(10).
 163. Plovier H and Cani PD. Enteroendocrine cells: metabolic relays between microbes and their host. *Developmental Biology of Gastrointestinal Hormones*: Karger Publishers, 2017:139-64.
 164. GÜNBATAR N and BAYIROĞLU FJVJ. The Effect of a Highly Saturated Fat Diet and Intermittent Fasting Diet on Experimental Colon Cancer Development and Some Serum Inflammation Markers in Rats, 1 Adiponectin and Lipid Metabolism. 2015;26(3):123-27.
 165. Vitaglione P, Mazzone G, Lembo V, D'Argenio G, Rossi A, Guido M, Savoia M, Salomone F, Mennella I and De Filippis FJJons. Coffee prevents fatty liver disease induced by a high-fat diet by modulating pathways of the gut–liver axis. 2019;8.
 166. Nawaz S, Shareef M, Shahid H, Mushtaq M, Sajid S and Sarfraz MJMSP. Lipid lowering effect of synthetic phenolic compound in a high-fat diet (HFD) induced hyperlipidemic mice. 2017;1(1):12-16.
 167. Association AHAJAH. Understand your risk of heart attack. 2012.
 168. Ruiz-Ramie JJ, Barber JL and Sarzynski MAJCoil. Effects of exercise on HDL functionality. 2019;30(1):16-23.
 169. Hariri N and Thibault LJNrr. High-fat diet-induced obesity in animal models. 2010;23(2):270-99.

170. LI J, WU H, LIU Y and YANG LJE. High fat diet induced obesity model using four strains of mice: Kunming, C57BL/6, BALB/c and ICR. 2020;19-0148.
171. Montgomery MK, Hallahan NL, Brown S, Liu M, Mitchell TW, Cooney GJ and Turner NJD. Mouse strain-dependent variation in obesity and glucose homeostasis in response to high-fat feeding. 2013;56(5):1129-39.
172. Nam M, Choi M-S, Jung S, Jung Y, Choi J-Y and Hwang G-SJSr. Lipidomic profiling of liver tissue from obesity-prone and obesity-resistant mice fed a high fat diet. 2015;5:16984.
173. Wenk MRJC. Lipidomics: new tools and applications. 2010;143(6):888-95.
174. Kondo H, Minegishi Y, Komine Y, Mori T, Matsumoto I, Abe K, Tokimitsu I, Hase T, Murase TJAJoP-E and Metabolism. Differential regulation of intestinal lipid metabolism-related genes in obesity-resistant A/J vs. obesity-prone C57BL/6J mice. 2006;291(5):E1092-E99.
175. Boulangé CL, Claus SP, Chou CJ, Collino S, Montoliu I, Kochhar S, Holmes E, Rezzi S, Nicholson JK and Dumas MEJJopr. Early metabolic adaptation in C57BL/6 mice resistant to high fat diet induced weight gain involves an activation of mitochondrial oxidative pathways. 2013;12(4):1956-68.
176. Ebner S, Smug LN, Kneifel W, Salminen SJ and Sanders MEJWJoGW. Probiotics in dietary guidelines and clinical recommendations outside the European Union. 2014;20(43):16095.
177. Tapsell LCJBJoN. Fermented dairy food and CVD risk. 2015;113(S2):S131-S35.
178. Farnworth ERJJon, functional and foods m. The Beneficial health effects of fermented foods-potential probiotics around the world. 2005;4(3-4):93-117.
179. Firouzi S, Barakatun-Nisak MY, Ismail A, Majid HA, Azmi KNJIjofs and nutrition. Role of probiotics in modulating glucose homeostasis: evidence from animal and human studies. 2013;64(6):780-86.
180. Sivamaruthi BS, Kesika P, Prasanth MI and Chaiyasut CJN. A mini review on antidiabetic properties of fermented foods. 2018;10(12):1973.
181. Lim S-I and Lee B-YJJotKSfABC. Anti-diabetic effect of material fermented using rice bran and soybean as the main ingredient by *Bacillus* sp. 2010;53(2):222-29.
182. Ray M, Hor P, Ojha D, Soren J, Singh S and Mondal KJBm. Bifidobacteria and its rice fermented products on diet induced obese mice: analysis of physical status, serum profile and gene expressions. 2018;9(3):441-52.

183. Lasker S, Rahman MM, Parvez F, Zamila M, Miah P, Nahar K, Kabir F, Sharmin SB, Subhan N and Ahsan GUJSR. High-fat diet-induced metabolic syndrome and oxidative stress in obese rats are ameliorated by yogurt supplementation. 2019;9(1):1-15.
184. Adolfsson O, Meydani SN and Russell RMJTAjocn. Yogurt and gut function. 2004;80(2):245-56.
185. Melanson E, Sharp T, Schneider J, Donahoo W, Grunwald G and Hill JJIjoo. Relation between calcium intake and fat oxidation in adult humans. 2003;27(2):196-203.
186. Kondo S, Xiao J-Z, Satoh T, Odamaki T, Takahashi S, Sugahara H, Yaeshima T, Iwatsuki K, Kamei A, Abe KJB, biotechnology, and biochemistry. Antiobesity effects of Bifidobacterium breve strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. 2010;74(8):1656-61.
187. Ooi L-G and Liong M-TJIjoms. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. 2010;11(6):2499-522.
188. Gauffin Cano MP, Santacruz A, Trejo FM and Sanz Y. Bifidobacterium CECT 7765 improves metabolic and immunological dysfunction associated with obesity in high-fat diet fed mice. 2013.
189. Ali RFJJoEF. Hypocholesterolemic effects of diets containing different levels of kishk as a dried fermented milk–whole wheat mixture in experimental rats. 2016;3(2):117-23.
190. Jenkins DJ, Kendall CW, Vuksan V, Augustin LS, Mehling C, Parker T, Vidgen E, Lee B, Faulkner D and Seyler HJJotACoN. Effect of wheat bran on serum lipids: influence of particle size and wheat protein. 1999;18(2):159-65.
191. Mälkki Y, Cho S and Dreher M. Oat fiber: Production, composition, physicochemical properties, physiological effects, safety and food applications. Handbook of dietary fiber: Marcel Dekker, Inc, New York, 2001:497-517.
192. Ahn N and Kim KJImr. High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in cardiovascular disease: effect of exercise training. 2016;5(3):212-15.
193. Morgantini C, Trifirò S, Tricò D, Meriwether D, Baldi S, Mengozzi A, Reddy S, Natali AJN, Metabolism and Diseases C. A short-term increase in dietary cholesterol and fat intake affects high-density lipoprotein composition in healthy subjects. 2018;28(6):575-81.

194. Cho W-Y, Hong G-E, Lee H-J, Yeon S-J, Paik H-D, Hosaka YZ and Lee C-HJF. Effect of Yogurt Fermented by *Lactobacillus Fermentum* TSI and *L. Fermentum* S2 Derived from a Mongolian Traditional Dairy Product on Rats with High-Fat-Diet-Induced Obesity. 2020;9(5):594.
195. Cho YA and Kim JJM. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2015;94(43).
196. Lewis S and Burmeister SJEjocn. A double-blind placebo-controlled study of the effects of *Lactobacillus acidophilus* on plasma lipids. 2005;59(6):776-80.
197. Li S, Wu Q, Yin F, Zhu Z, He J and Barba FJJAS. Development of a combined trifluoroacetic acid hydrolysis and HPLC-ELSD method to identify and quantify inulin recovered from Jerusalem artichoke assisted by ultrasound extraction. 2018;8(5):710.
198. Aparecida dos Reis S, Lopes da Conceição L, Diniz Rosa D, Maciel dos Santos Dias M, Peluzio G and do Carmo MJNh. Mechanisms used by inulin-type fructans to improve the lipid profile. 2015;31(2).
199. Moshfegh AJ, Friday JE, Goldman JP and Ahuja JKCJTJon. Presence of inulin and oligofructose in the diets of Americans. 1999;129(7):1407S-11S.
200. Le Bourgot C, Apper E, Blat S, Respondek FJN and metabolism. Fructo-oligosaccharides and glucose homeostasis: a systematic review and meta-analysis in animal models. 2018;15(1):9.
201. Baggio LL and Drucker DJJG. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. 2007;132(6):2131-57.
202. Cani PD, Neyrinck AM, Maton N and Delzenne NMJOr. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like peptide-1. 2005;13(6):1000-07.

7. EKLER

Ek 1. Etik Kurul



T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
UNIVERSITY OF GAZİANTEP
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU BAŞKANLIĞI
LOCAL ETHICS COMMITTEE OF ANIMAL EXPERIMENTS
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI
RESEARCH APPLICATION CONSENT



TOPLANTI TARİHİ (Meeting Date)	TOPLANTI SAYISI (Meeting No)	TOPLANTI YERİ (Meeting Place)
18.02.2020	2	Gaziantep Hayvanat Bahçesi

BAŞVURU BİLGİLERİ Application Information	Araştırmanın Başlığı Research Title	Yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde bağırsak mikrobiyotası, lipid metabolizması ve diyet arasındaki etkileşimi Interaction between intestinal microbiota, lipid metabolism and diet in high fat diet fed mice
	Başvuru Tarihi Application Date	12.02.2019
	Protokol no Protocol no	138

KARAR BİLGİLERİ Decision	Karar No: 2020/10	Decision No: 2020/10
	☒ Kabul (Accepted) ☐ Red (Not Accepted) Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ'in yürütücüsü olduğu ve uygunluk kararı alınan (Etik kurul karar no: 2019 / 30) daha önceki başvurusu ile ilgili değişiklik önerisi incelenmiş, değişiklik başvurusunun Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesince "uygun" olduğuna toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.	

Yürütücü Coordinator	Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ÖRKMEZ Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Araştırmacılar Researchers	Prof. Dr. Mehmet TARAKÇIOĞLU, Doç. Dr. Ayhan BALKAN, Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN, Arş. Gör. Dr. Mehmet Akif BOZDAYI, Yüksek Lisans Öğrencisi Efsane YAVUZ

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Ünvanı/Adı/Soyadı	Kurumu	İlişki	Katılım	İmza
Prof. Dr. A. Tuncay DEMİRYÜREK (Başkan)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji AD.	H	E	
Prof. Dr. Behçet AL (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Acil Tıp AD.	H	E	
Prof. Dr. Tekin KARSLIĞİL (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD.	H	E	
Prof. Dr. Sibel OĞUZKAN BALCI (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD.	H	E	
Prof. Dr. Emine Elçin EMRE (Üye)	GAÜN Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü	H	E	
Prof. Dr. Can DEMİREL (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Biyofizik AD	H	E	
Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN (Üye)	GAÜN Tıp Fakültesi Fizyoloji AD.	E	H	KATILMADI
Dr. Öğr. Üyesi Merve GÖYMEN (Üye)	GAÜN Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti AD.	H	E	
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Sarper BOZKURT (Üye)	GAÜN Teknik Bilimler MYO Bitkisel ve Hayvansal Üretim	H	E	
Veteriner Hekim Celal ÖZSÖYLER (Üye)	Gaziantep Büyükşehir Belediyesi Hayvanat Bahçesi	H	E	
Avukat Orhan BEYAZ (Üye)	Serbest, Dernek Üyesi	H	E	

E: Evet, H: Hayır

8. ÖZGEÇMİŞ

16 Ağustos 1993 tarihinde İzmir’de doğdu. İlköğretim, ortaöğretim ve lise eğitimini Gaziantep’te tamamladı. 2012 yılında Hasan Kalyoncu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu Beslenme ve Diyetetik Lisans programına başladı. 2016 yılında aynı bölümden mezun oldu. 2018 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimi almaya başladı.

