

## Diyet Polifenollerinin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerindeki Etkisi

### *Effect of Dietary Polyphenols on the Gut Microbiota*

Merve Öztürk<sup>1</sup>, Hande Öngün Yılmaz<sup>2</sup>

Geliş tarihi/Received: 18.12.2023 • Kabul tarihi/Accepted: 26.03.2024

#### ÖZET

Bağırsak mikrobiyotası, vücut sağlığı ve metabolizma için önemli bir yer tutmaktadır. Konak sağlığını koruma ya da var olan sağlık sorunlarını iyileştirmede bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ve çeşitliliği dikkate alınmaktadır. Bağırsak mikrobiyota dengesinin sağlanmasında pre ve probiyotikler etkilidir. Polifenoller bitkilerin ikincil metabolitleri olarak bilinmekle birlikte bağırsak mikrobiyotasında prebiyotik özellik göstermektedir. Sebze, meyve, çay, kakao, şarap gibi besinler, zengin polifenol içeriğiyle bilinmektedir. Polifenoller düşük biyoyararlanıma sahip olmaları nedeniyle sindirim sisteminde herhangi bir değişime uğramadan kolona ulaşmaktadır. Bağırsak bakterileri tarafından fermentasyona uğrayarak bağırsak mikrobiyotasında kullanılabilir hale gelmektedir. Polifenoller ve bağırsak bakterileri arasındaki bu karşılıklı etkileşim sayesinde konak sağlığı korunur, kronik hastalıkların oluşumunun önüne geçilir ve var olan sağlık sorunlarının ilerlemesi engellenir. Bu derlemede son yıllarda önem kazanan polifenollerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi ele alınmaktadır.

*Anahtar kelimeler: Polifenoller, bağırsak mikrobiyotası, diyet lifi, Akdeniz tipi beslenme*

#### ABSTRACT

The gut microbiota has an important role for human health and metabolism. Microbiota composition and diversity is considered in maintaining host health or improving existing health problems. Pre- and probiotics are effective in ensuring gut microbiota homeostasis. In addition to being known as secondary metabolites of plants, polyphenols have prebiotic properties in the gut microbiota. Foods such as vegetables, fruits, tea, cocoa, wine are known for their rich polyphenol content. Polyphenols reach the colon directly due to their low bioavailability. It undergoes fermentation by gut bacteria and becomes usable in the gut microbiota. Owing to this mutual interaction between polyphenols and gut bacteria, host health is maintained, the occurrence of chronic diseases and the progression of existing health problems are prevented. In this review, the effect of polyphenols on the intestinal microbiota, which has gained importance in recent years, is discussed.

*Keywords: Polyphenols, gut microbiota, dietary fiber, Mediterranean style nutrition*

1. **İletişim/Correspondence:** Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye  
E-posta: dytmerveozturk@gmail.com • <https://orcid.org/0000-0002-1357-9037>

2. Bandırma Onyeddi Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Balıkesir, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0002-3497-567X>

## GİRİŞ

Polifenoller, yalnızca bitkiler tarafından sentezlenebilen, biyoaktif özelliklere sahip doğal bileşiklerdir. Polifenollerin yaygın bulunduğu kaynaklar; meyveler, sebzeler, kabuklu yemişler, tohumlar, şarap, bira, çaydır. Bitkisel besinlerin renk, koku, tat (burukluk) gibi özelliklerinden kısmen sorumludurlar. Antioksidan ve serbest radikal hasarına karşı koruma özellikleri yanı sıra metal şelatörleri olarak da bilinmektedirler. Bağırsak bakterileri üzerinde prebiyotik etki göstermeleri sayesinde de polifenollerin vücut sağlığına önemli etkileri bulunmaktadır (1).

Bağırsak mikrobiyotası; insan vücudundaki en büyük alana sahip olan gastrointestinal kanalda bakteri, mantar, virüs, protozoa gibi mikroorganizmaların yer aldığı bir ekosistemdir (2). Mikrobiyotayı oluşturan bağırsak mukozal yüzeyindeki konakçı anaerobik mikroorganizmalar, insan sağlığını korumak için çok çeşitli işlev gösteren bir organ gibi hareket etmektedir (3). Gastrointestinal sistemin geniş bir alana sahip olması ve bakterilerin ihtiyaç duyduğu besin öğelerini içermesi nedeniyle kolonizasyon için en uygun ortamdır. Gastrointestinal sistemdeki çeşitli bakteri türleri, beslenme, bağışıklık, metabolizma ve patojenlere karşı savunma gibi konak dengesine fayda sağlamaktadır (4,5). Bağırsak mikrobiyotası, besinlerdeki karbonhidrat ve sindirilmeyen oligosakkaritleri parçalayarak, bütirik asit, propiyonik asit ve asetik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerini (KZYA) sentezler ve bağırsak epiteli için gereken enerjinin sağlanmasına katkıda bulunur (5). Doğumla birlikte gelişmeye başlayan mikrobiyota, 3 yaşından itibaren yetişkin benzeri stabil bağırsak mikrobiyotası olarak kabul edilerek yaşam boyu çeşitliliğini ve gelişimini sürdürerek devam etmektedir. Mikrobiyota çeşitliliği yaşanan çevre, genetik miras, doğum şekli, anne sütü alımı, yetişkinlikteki beslenme alışkanlıkları, antibiyotik kullanımı, stres gibi pek çok etkene bağlı olarak kişiselleşmektedir. Bağırsak mikrobiyotasında *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* ve *Cyanobacteria* olarak yedi majör mikrobiyal bakteri

filumu bulunmakla birlikte bu popülasyonun %90'ından fazlasını *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* filumları oluşturmaktadır (6,7).

Bağırsak mikrobiyotası üzerinde beslenmenin oldukça önemli bir etkisi vardır. Yeterli diyet posası alımı, düşük yağlı beslenme, Akdeniz tipi beslenme, probiyotik ve prebiyotik kullanımı, polifenollerden zengin bir beslenme şeklinin bağırsak mikrobiyotası ve kompozisyonu üzerinde oldukça önemli etkileri olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8,9). Beslenme alışkanlıklarındaki farklılıklar bağırsak mikrobiyotasında üç hafta içerisinde değişim göstererek mikroorganizma sayı ve çeşidini etkilemektedir. *Prevotella* filumu bakteriler, yüksek karbonhidrat ve posa içeriği yüksek diyetlerle ilişkilendirilmiştir. *Bifidobakteriler* karbonhidrat ve diyet posa bileşiklerini fermente ederek asetik ve laktik asit, B grubu vitaminler (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> vitaminleri gibi), antimikrobiyal moleküller gibi konakçının sağlığını olumlu etkileyen biyoaktif metabolitleri üretmektedir (10).

Polifenoller, kolonik bakteriler tarafından ikincil metabolitlere dönüştürülerek insan sağlığına fayda sağlamaktadır. Polifenollerin kolon bakterileri tarafından üretilen metabolitlerin, enterositlerin gelişimi üzerinde de olumlu etkisi bulunmaktadır. Polifenollerden zengin beslenme şekli, posa içeriği yüksek, yağ ve enerji içeriği düşük besinlerden oluşarak mikrobiyota sağlığına fayda sağlamaktadır (11). Bu derlemede son yıllarda önem kazanan bağırsak mikrobiyota sağlığı ve mikrobiyota sağlığının korunmasında yararlı olduğu öne sürülen polifenollerin etkisi değerlendirilmektedir.

## DİYET İÇERİĞİNİN MİKROBİYOTAYA ETKİSİ

Yüksek karbonhidratlı diyetler, karbonhidrat türüne (sindirilebilir, sindirilemez) göre bağırsak mikrobiyotasına etki etmektedir. Sindirilebilir karbonhidratlar ince bağırsakta glukoz, fruktoz, sükroz, galaktoz gibi şekerlere parçalanarak

*Bifidobacteria* yoğunluğunu arttırırken *Bacteroides* yoğunluğunda azalmaya neden olmaktadır. Sindirilemeyen karbonhidratlar ise ince bağırsak enzimlerine dirençli olarak bağırsak mikrobiyotada fermentasyona uğrayarak bakteriler için enerji kaynağı olan KZYA'ları üretmektedir (12).

Düşük karbonhidratlı diyetlerin (20g/gün) KZYA üreten bakteri sayısında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (12). KZYA, daha düşük glisemi ve kan lipid düzeyleri yanı sıra glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY (PYY) hormonlarının kan düzeylerindeki iyileşmelerle ilişkilidir. Sindirilmeyen karbonhidratlar ve polifenoller, intestinal mikrobiyota kompozisyonunda *Akkermansia muciniphila* gibi sağlık için yararlı etkileri olan bakterilerin artışı sağlanmaktadır (13).

Diyetle alınan toplam enerjinin %30'undan fazlasının proteinlerden gelmesi yüksek proteinli diyetleri oluşturmaktadır (14). Yüksek proteinli diyetlerle beslenme ile KZYA seviyelerinde azalma saptanmıştır. Hayvansal kaynaklı yüksek proteinli diyet; bağırsak hastalıklarını tetikleyerek *Escherichia coli*, *Bacteroides*, *Alistipes* ve *Bilophila* türlerinin artmasına neden olmuştur (12). Yüksek proteinli ve özellikle de kırmızı et ağırlıklı diyetlerde fekal numunelerine bakıldığında nitrozamin ve heterosiklik aminlerin yoğun konsantrasyonlarda olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmada yüksek proteinli düşük karbonhidratlı diyet tüketenlerde, normal protein ve karbonhidrat içeren diyet tüketenlere kıyasla fekal total KZYA ve bütirat miktarında belirgin bir azalma görülmüştür (15).

Hayvansal protein açısından yüksek bir diyet *Bacteroides*, *Alistipes* ve *Bilophila* türlerini arttırırken bakteri çeşitliliğini etkileyen sağlık üzerine olumlu etkileri gösterilen bakteriler olan *Lactobacillus*, *Roseburia* ve *Eubacterium rectale*'nin azalmasına neden olmaktadır. Hayvansal protein kaynaklı diyetler aynı zamanda hayvansal yağlar ve doymuş yağlar açısından da yüksek olmakla birlikte, lipopolisakkarit (LPS) ve trimetilamin-N-oksit (TMAO) düzeylerini arttırarak, KZYA yoğunluğunu

azaltmasıyla bağırsak mikrobiyotasını etkilemektedir (16).

Yağların toplam diyet enerjisinin %35'inin üzerinde olması yüksek yağlı diyet olarak adlandırılırken, bağırsak mikrobiyotasına etkisi ise; yağın türüne göre değişiklik gösterebilmektedir (17). Doymuş yağ asitlerinden zengin bir diyet kalp damar hastalıklarına, karaciğer yağlanmasına ve obeziteye neden olmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasında ise; homeostazı sağlayarak, KZYA üreten bakteri türlerinin azalmasına yol açmaktadır. Tekli doymamış yağ asitlerince zengin bir diyetin LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol seviyelerini azalttığı, omega-3 yağ asitlerinin ise mikrobiyotada *Bifidobacterium* yoğunluğunu arttırma, kan lipidlerini düşürme ve açlık kan şekereğinde regülasyonun sağlanmasına olumlu katkılar sağladığı bildirilmiştir (17,18).

Sanayileşmemiş, kırsal yaşamı, avcı ve toplayıcı geleneksel beslenmeyi sürdüren Afrika'da bulunan Hadza topluluğundan 27 yetişkin ile İtalya'nın Bologna kentinde yaşayan sanayileşmiş batı tarzı yaşam şeklini sürdüren 16 yetişkinin bağırsak mikrobiyom çeşitliliği, taksonomik göreceli bolluğu ve KZYA profili karşılaştırılmıştır. Hadza diyeti; et, bal, baobab, meyveler ve yumruların bulunduğu yabani yiyeceklerden, İtalyan grubun diyeti ise neredeyse tamamı ticari tarım ürünlerinden ve büyük ölçüde Akdeniz diyetinden oluşmaktadır. Hadza bağırsak mikrobiyotasında çoğunlukta *Firmicutes* (%72±1,9) ve *Bacteroidetes* (%17±1,1) ile *Proteobakteriler* (%6±1,2) ve *Spirochaetes* (%3±0,9) bulunmaktadır. *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* hem Hadza hem de İtalyan bağırsak mikrobiyotasında baskın filum olmasına rağmen, Hadza nispeten daha yüksek bir *Bacteroidetes* yoğunluğuna sahiptir. İtalyan bağırsak mikrobiyotasında bulunan *Actinobacteria*, Hadza'da neredeyse tamamen yoktur. *Proteobakteriler* ve *Spirochaetes* açısından Hadza bağırsak mikrobiyotası zenginken, İtalyanlarda çok nadir görülmektedir. KZYA profilleri karşılaştırıldığında Hadza numuneleri propiyonat, İtalyan numuneleri daha yüksek bütirat bolluğu ile karakterize edilmiştir. Bu farklılıkların tüketilen karbonhidrat ve posa çeşidi ve miktarı ile

ilişkili olabileceği düşünülmektedir (19). Başka bir çalışma ise 15 sağlıklı Avrupalı çocuk ile Afrika'nın kırsal bir köyü olan Burkina Faso'daki 14 sağlıklı çocuğun fekal numuleri karşılaştırılmıştır. Burkina Fasolu çocuklarda *Prevotella* ve *Xylanibacter* bolluğu ile *Bacteroidetes*'te zenginleşme ile *Firmicutes*'te azalma gözlenmiştir. Burkina Fasolu çocuklarda Avrupalı çocuklara kıyasla *Enterobacteriaceae*'nın önemli oranda daha az olduğu görülmüştür. Avrupalı çocuklarda *Firmicutes* ve *Proteobacteria*, Burkina Fasolu çocuklarda *Actinobacteria* ve *Bacteroidetes* çoğunlukla bulunan filumlardır. Burkina Fasolu çocuklarda Avrupalılara kıyasla daha yüksek oranda KZYA bulunmuştur. Özellikle propiyonik ve bütirik asitler, Avrupalı çocukların fekal numunelerine kıyasla Burkina Fasolularda neredeyse 4 kat daha fazla bulunmuştur (20).

### Polifenoller

Polifenoller, bitkiler tarafından sentezlenen doğal bileşiklerdir. Oksidatif ve inflamatuvar stresi modüle etmek, bağırsak mikrobiyotası üzerinde prebiyotik benzeri etkiler göstererek mikrobiyota bileşimine ve sağlığına katkı sağlamak, fenolik bileşiklere benzer kimyasal özellikler göstermek gibi biyoaktivitelere sahiptir (1). En sağlıklı diyet olarak kabul gören Akdeniz diyeti; sebzeler, meyveler, tam tahıllar, baklagiller, yağlı tohumlar, zeytinyağı, beyaz et (özellikle balık eti), ölçülü miktarda şarap alımını önermekle birlikte işlenmiş besinler ile aşırı enerji içeren besinlerin alımını kısıtlayan bir beslenme modelidir. Bu özelliğiyle Akdeniz diyeti yüksek polifenol içeren bir beslenme şekli olarak kabul edilmektedir (21).

Polifenoller son yıllarda sağlık faydaları ve antioksidan aktiviteleri nedeniyle çalışmalara konu olmaktadır (22,23). Bitkiler tarafından patojenlere karşı savunma ve iklim koşullarına uyum sağlamak amaçlı ikincil bir metabolit olarak sentezlenen sekiz binden fazla flavonoid bulunmaktadır. Polifenoller, meyve, sebze, tahıl ve çeşitli bitkisel kaynaklarda doğal olarak bulunan ve besinlerin renk, tat, koku, gibi karakteristik özelliklerini oluşturan fitokimyasallardır (24).

Polifenoller genellikle C6-C3-C6 yapısı ile karakterize edilen flavonoidler ve flavonoid olmayanlar olarak sınıflandırılmaktadır (25). Kimyasal yapıları ise en az bir fenil halkası ve bir veya daha fazla hidroksil grubu varlığı ile karakterize edilir (1). Bazı kaynaklarda ise karbon iskelet yapısı, heterosiklik halkalarının hidroksilasyon, oksidasyon, glikozilasyon ve asilasyon durumları da etkili olarak; flavonoidler, fenolik asitler, stilbenler ve lignanlar olarak dört grupta da sınıflandırılabilir. Diyet polifenollerinin %60'ını flavonoidler, %30 kadarını fenolik asitler oluşturmaktadır (26). Flavonoid olmayanlar; fenolik asitler (C6-C1; kafeik asit, gallik asit vb.), stilbenler (C6-C2-C6; resveratrol, piceid vb.) ve lignanlar (C6-C3-C3-C6) olarak ayrılmaktadırlar. Flavonoidler grubunda ise flavanoller (kateşin, proantosiyanidinler vb.), flavonoller (kuersetin, mirisetin vb.) ve antosiyanidinleri de (siyanidin, malvinidin vb.) içeren alt gruplar bulunmaktadır (24). Polifenoller doğada birbirinden bağımsız veya birlikte oluşabilen şikimik asit ve malonik asit olmak üzere iki ana yolla meydana gelmektedir. Genellikle şikimik asit yoluyla biyosentez gerçekleşirken burada önemli olan fenilalaninin amonyak liyaz enzimi ile flavanoidlerin öncüleri olan kafeik ve ferulik asit oluşmasıdır (1,27).

Polifenollerin başlıca besin kaynakları Tablo 1'de gösterilmiştir. Fenolik bileşiklerin diyetle alım düzeyleri, kişisel tercih ve bölgesel beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak değişmekle birlikte; Fransızların 1193±510 mg/gün, Finlandiyalıların 863±415 mg/gün alım düzeyine sahip oldukları belirtilmiştir. Amerika'da yapılan çalışmada ise kahve içen tüketicilerde ortalama polifenol alımının 1370±1069 mg/gün, kahve tüketmeyenlerde ise bu değerlerin 541±368 mg/gün olduğu görülmüştür (28).

Diyetle alınan polifenollerin %5'inden daha azının emilerek plazmaya ulaştığı bilinmektedir. Polifenoller, çözünürlük, kimyasal yapıda karmaşıklık, diğer bileşiklerle etkileşim ve polimerizasyon derecesi gibi özellikleri nedeniyle düşük biyoyararlanıma sahiptir (30). Pek çok çalışmada da faz I ve faz II enzimatik reaksiyonlarla enterositler ve karaciğerde, yetersiz emilimi ve/veya geniş ölçüde metabolize olarak

**Tablo 1.** Polifenollerin Başlıca Besin Kaynakları (29)

Polifenol Sınıfı		Besin Kaynakları
<b>Flavonoid olmayanlar</b>		
Fenolik Asitler	Benzoik asit türevleri (galik asit, protokatekuik asit, <i>p</i> -hidroksibenzoik asit)	Meyveler, baharatlar, tahıllar, çay
Stilbenler	Resveratrol	Kırmızı şarap, üzüm
Lignanlar	Sekoizolarisiresinol, pinoresinol	Bütün kepekli tahıllar, keten tohumu
<b>Flavonoidler</b>		
Flavanonlar	Eriodiktol, Naringenin, Hesperetin	Turunçgiller ve meyve suları, domates ve domates içeren yiyecekler
Flavonoller	Kuersetin, mirisetin, kaempferol, kateşin, epikateşin, epigallokateşin, epikateşin-3-gallat, epigallokateşin-3-gallat	Siyah çay, yeşil çay, kırmızı şarap, beyaz şarap, ceviz, badem, kabuklu elma, yaban mersini, portakal, bitter çikolata, çiğ ıspanak, soğan, Brassicaceae ürünleri (lahana, brokoli)
Antosiyaninler	Siyanidin, delfinidin, petunidin, malvidin, peonidin	Kırmızı şarap, yaban mersini, nar, mavi mısır

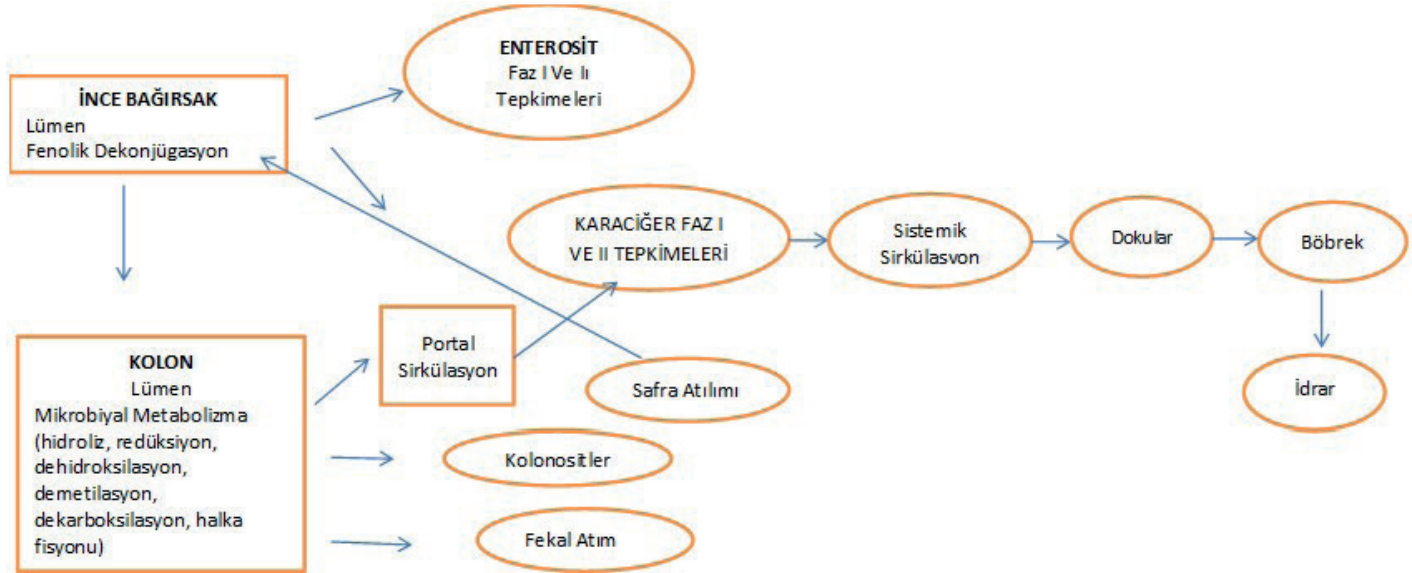
düşük biyoyararlanımları olduğu belirtilmiştir. Polifenoller düşük biyoyararlanımlarına karşın yüksek biyoaktiviteleri sayesinde pek çok biyolojik aktiviteden sorumludur (30,31). Diyetle alınan polifenoller, mide asidik ortamında (pH 2-4) hidrolize uğrar. Hidrolize olan polifenoller buradan ince bağırsakta intestinal enzimler tarafından %5-10'luk kısmı emilerek karaciğere, oradan da dokulara taşınır. Kalan kısım kalın bağırsakta mikrobiyal enzimler tarafından metabolize edilerek yine portal ven aracılığıyla karaciğere iletilir. Emilemeyen polifenol metabolitleri feçesle veya idrarla atılır. Diyetle alınan toplam polifenol miktarı ile metabolize edilip atılan miktar arasında bağ kurmak, emilim yolu boyunca farklı metabolitlere de dönüştüğü bilindiği için objektif olarak değerlendirilememektedir. Polifenollerin biyoyararlanımını arttırmak için yapısındaki fenoller bozulmadan koruyan besinler, polifenollerce zenginleştirilmiş besinler, bazı saklama teknikleri (dondurma vb.), koruyucu saklama ve dağıtım koşulları önem arz etmektedir. Kazein, peynir altı suyu ve zein protein nanokapsüllemeleri, flavan-3-ollerin ve antosiyaninlerin biyoerişilebilirliğini arttırmada etkilidir. Benzer şekilde, resveratrol ve kuersetin gibi antikanser polifenoller, lipid bazı nanokapsülasyon nedeniyle gelişmiş biyoyararlanıma sahiptir. Çalışmalar, lipozomlar, nanoemülsiyonlar

ve polimerik/biyopolimerik nanopartiküller gibi sistemlerin, hedeflenen kanser tedavisinde polifenol etkinliğini artırdığını göstermiştir (30,32). Polifenoller ayrıca bazı protein, karbonhidrat ve sindirim enzimleri gibi makro molekülleri bağlayıp çökelterek besinin sindirilebilirliğini de azaltabilmektedir (1).

### Polifenoller ve Bağırsak Mikrobiyotası İlişkisi

İnsanlarda yapılan çalışmalarda fenolik içerikleri yüksek olan siyah çay, yeşil çay, kahve, yaban mersini, üzüm çekirdeği, elma, tam tahıllar, soya ve şarap gibi besinlerin düzenli tüketimleri sonucunda *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* bakteri türlerinde artış ile patojen özellik gösteren *Clostridium* ve *Staphylococcus aureus*'da azalma olduğu bildirilmiştir (4). Diyetle alınan polifenollerin %5-10'u ince bağırsakta emilerek karaciğere taşınırken, kalan %90-95'lik kısmı kalın bağırsak bakterileri tarafından kullanılmaktadır (Şekil 1). Emilmeyen polifenoller ve metabolitleri bağırsak bakterilerine prebiyotik etki göstererek bağırsak sağlığına katkıda bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası ise fenolik bileşiklerin biyotransformasyona uğramasını sağlayarak karşılıklı bir etkileşim oluşturmaktadır (4,33).

Bağırsak mikrobiyotası polifenollerin fermantasyonu sonucu oluşan küçük fenolik asitler, KZYA, safra



Şekil 1. Diyetle alınan polifenollerin vücutta izlediği yol (5).

asitleri gibi konakçı fizyolojisindeki önemi bilinen metabolitlerin üretimiyle bağırsak mikrobiyotası olumlu yönde etkilenmektedir. KZYA, glukagon benzeri peptid-2 (GLP-2) ve PYY ile salınan GLP-1 hormonlarının üretimini artırarak obeziteye ve tip 2 diyabete (Tip2DM) karşı koruma sağlayabilmektedir. Bu hormonların salınımı, enteroendokrin L hücrelerinde KZYA'nın G proteinine bağlı reseptörlere ve serbest yağ asidi reseptörüne (FFAR2) bağlanmasından sonra meydana gelmektedir (34).

Yapılan bir çalışmada günlük en az beş porsiyon sebze-meyve, haftalık dört ila beş porsiyon yumurta ve iki-üç porsiyon kırmızı et içeren sağlıklı diyet uygulayan bir erkek gönüllüden fekal numune örneği alınmıştır. Klorojenik asit, kafeik asit, kuersetin polifenoller ve inülin kullanılarak fekal numune mikrobiyotası anaerobik inkübasyon ile fermente edilerek bakteri sayımı yapılmıştır. Kontrollere göre polifenoller ve inülinin fermentasyonu *Bifidobakterilerin* çoğalmasını uyarmış ve *Firmicutes'in Bacteroidetes'e* oranını düşürmüştür. Polifenoller ayrıca bağırsak bakterileri tarafından KZYA üretimini de uyarmıştır. KZYA'lardaki en büyük artış inülinin etkinliğiyle olduğu görülmüştür. Diyet polifenollerinin bağırsak mikrobiyal dengesini değiştirme yeteneğine sahip olabileceği görülmektedir (35).

Yaban mersininde bulunan polifenollerin %90'ı antosiyaninlerden oluşmaktadır. Yaban mersini ve özü gram pozitif bakterilerin (*Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Enterococcus faecalis*) ve gram negatif bakterilerin (*Citrobacter freundii*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) büyümesi üzerinde inhibitör etki göstermektedir (36).

Kuersetin polifenolünün, yüksek yağlı sakkaroz diyeti ile beslenen sıçanlarda bağırsak mikrobiyota disbiyozuna karşı koyarak vücut ağırlık artışını önlemek, serum insülinini düşürmek, *Firmicutes/Bacteroidetes* oranını azaltmak ve diyete bağlı obezite ile ilişkili bakterilerin büyümesini engellemek gibi olumlu sonuçları vardır. Bağırsak mikrobiyal bileşimi polifenol alımına yanıt olarak bireysel mikrobiyota değişikliklerine göre de farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır (34).

### Polifenollerce Zengin Diyetler ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası genetik etmenler, antibiyotik kullanımı, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları gibi faktörlerden etkilenmektedir. Bağırsak mikrobiyotasını etkileyen faktörlerin başında beslenme alışkanlıkları gelmektedir. Çeşitli beslenme modellerinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri incelenmiştir. Akdeniz diyeti, içerdiği

sızma zeytinyağı, kırmızı şarap, kuruyemişler, bol sebze ve meyve, tam tahıllar, balık, kurubaklagiller sayesinde biyoaktif bileşenler ve polifenollerce zengindir. Akdeniz diyet tarzının yaşam şekli haline getirilmesi ile polifenollerin sürekli ve yoğun alımı sağlanmaktadır. Bu sayede; kan basıncı ve vücut yağ kütlelerini azaltma, lipid profilinde iyileşme ve antiinflamatuvar etki sağlayarak kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olmaktadır. Akdeniz diyetinin bol posa kaynağı olması KZYA yoğunluğunu arttırmaktadır. KZYA ürünü olan bütirat GLP-1 üretimini, propiyonat ise bağırsak glukoneogenezini artırarak glukoz homeostazisine olumlu etki ederek tokluk sağlamaktadır (37). Klasik Akdeniz diyeti, KZYA, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Prevotella* seviyelerinde artış, *Clostridium*, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* seviyelerinde azalma ile bağırsak homeostazı sağlayarak disbiyozis, patojen bakteriler ve bağırsak geçirgenliğinde azalma sağlamaktadır (38).

Vejetaryen diyetler, farklı alt kategorileri olmakla birlikte, genel olarak ultra işlenmiş besinlerden ve doymuş yağdan fakir, bitkisel protein, antioksidan ve posadan zengindir. Polifenol içeriği oldukça yüksek olan vejetaryen beslenme şekli, zengin mikrobiyal çeşitliliği desteklemektedir. Vejetaryenler daha yüksek *Prevotella*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *E. rectale* ve *Faecalibacterium prausnitzii* ile daha düşük *Bacteroides* ve *Bifidobacterium* çeşitliliğine sahiptir (39). Vejetaryen diyetin de Akdeniz diyetine benzer şekilde bitkisel kaynaklı ve polifenol içeriği bakımından zengin olması sebebiyle bağırsak mikrobiyotasında faydalı bakterilerde artış sağlayarak antipatojenik ve antiinflamatuvar etki yarattığı bildirilmiştir (40). Vegan beslenmede ise vejetaryen beslenme ile karşılaştırıldığında bağırsak mikrobiyotasında anlamlı bir farklılık yaratmadığı görülmüştür. Vegan diyetlerde de yüksek posa içeriği, fekal pH'nın asidik olmasına neden olarak *E. coli* ve *Enterobacteriaceae* gibi patojenik bakterilerin sayısında azalmayla ilişkilendirilmiştir (41). Düşük fermente karbonhidratlar ve polioller içeren fermente edilebilir oligo-di-mono-sakkaritler

ve polioller diyetin (FODMAP) ise uzun süreli kullanımı önerilmemekte ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında (İBH) olumlu etkileri olsa da kısıtlı içeriği nedeniyle bağırsaktaki mikrobiyotayı olumsuz etkilediği öne sürülmektedir (42). Çölyak hastalarına önerilen glutensiz diyet modelinin bağırsak mikrobiyotası üzerinde etkilerinin olumlu olduğu görülürken, çölyak hastası olmayan bireylerde bu etkinin görülmediği bildirilmiştir (43). Yapılan çalışmalardan bazıları Tablo 2' de özetlenmiştir.

Kakao fenollerinin, hipertansiyon, oksidatif stres, kanser, ateroskleroz, diyabet ve çeşitli merkezi sinir sistemi hastalıkları üzerindeki etkisi ve bu sağlık sorunlarının bağırsak mikrobiyotasıyla da bağlantılı olması bu alandaki çalışmaların yolunu açmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada; bir grup düşük kakao flavonollü (29 mg/gün) içecek, bir grup yüksek kakao flavonollü içecek (494 mg/gün) ve bir grup da kontrol içeceğinin 4 hafta boyunca tüketimi sonucunda, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* seviyelerinde yüksek kakao flavanollü içecek tüketenlerde kontrol grubuna göre artış gözlenmiştir (44).

Polifenol açısından zengin besinlerin tüketimi ve biyoyararlanımının artması ile anti-kanserojen, anti-diyabetik, antioksidan ve nöroprotektif özellikleri sayesinde bulaşıcı olmayan çeşitli kronik hastalıkları önleyebilmektedirler. Yeşil çay polifenolleri anti-oksidatif ve anti-inflamatuvar aktivite göstererek inflamatuvar sinyal yollarını modüle ederek vücuda yarar sağlamaktadır. Kızılçık özündeki polifenollerin trigliserit birikimini azaltarak insülin duyarlılığını arttırdığı, farelere verilen kızılçık ekstraktı ile yapılan deneysel çalışmada saptanmıştır. Kırmızı pitaya, nar ve üzümde sırasıyla bulunan betasiyanin, ellagitanninler ve proantosiyandinler, *Akkermansia muciniphila*'nın üremesini desteklemiş ve metabolik bozuklukları düzenleyerek Tip 2 diyabete karşı bağırsak sağlığını koruduğu gösterilmiştir (45).

Obez bireylerde meyvelerin, yeşil çayın ve şarap sirkesinin vücut ağırlığını kontrol edici etkisinin kısmen *Firmicutes*'ten daha yüksek olan

*Bacteroides*'in glikan indirgeme kapasitesi yoluyla veya polifenollerin kolonik metabolizma ürünlerinin bağırsak mikrobiyotasını değiştirmesiyle ilişkili olabileceği belirtilmektedir (46).

## POLİFENOL SUPLEMANTASYONU VE BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Polifenollerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki olumlu etkileri sayesinde çeşitli kronik hastalıkları

önleme ve iyileştirme noktasında yapılan araştırmalar önem kazanmıştır. Bunun için polifenol suplemantasyonu kullanımının bağırsak mikrobiyotasına etkisi ve dolayısıyla da sağlığa olan etkileri değerlendirilmektedir. Aronya meyve suplemantasyonu (500 mg) kullanılarak bağırsak mikrobiyotası üzerinden kardiyometabolik sağlığa olan etkileri araştırılmıştır. Randomize kontrollü olan çalışmada kontrol grubuna kıyasla aronya ekstraktı kullananlarda bütirat üreten bakteri türlerinde artış,

**Tablo 2.** Polifenollerin Mikrobiyotaya Etkisini Gösteren Çalışmalardan Özetler

Uygulanan Diyet/ Takviye	Çalışmanın İçeriği	Sonuç	Çalışma
Akdeniz diyeti (AD)	8 hafta boyunca 43 katılımcıya AD uygulanırken, 39'una ise devam ettikleri beslenme şeklini sürdürmesine (sebze-meyve tüketimi günde 3 porsiyondan daha azdır) izin verilmiştir.	Kontrol grubuna kıyasla, AD uygulayanlarda yüksek <i>Bacteroides</i> ve düşük <i>Prevotella</i> , <i>Ruminococcus gnavus</i> , <i>Prevotella copri</i> seviyeleri ile insülin duyarlılığında artış, kan kolesterol seviyesinde azalma gözlenmiştir.	Meslier V, Laiola M, Roager HM, et al. 2020 (47)
Vejetaryen diyet (VD) ve Akdeniz Diyet (AD)	Her biri 3 ay süren çapraz bir çalışma tasarımı ile VD ve AD uygulanan, düşük ila orta düzeyde kardiyovasküler risk taşıyan, 23 aşırı kilolu omnivorun fekal numunelerinin analizi gerçekleştirilmiştir.	AD, <i>Enterorhabdus</i> , <i>Lachnoclostridium</i> ve <i>Parabacteroides</i> artışını etkilerken, VD ise <i>Anaerostipes</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Clostridium</i> ve <i>Odoribacter</i> artışını etkilemiştir. AD için KZYA miktarında anlamlı bir artış bulunmamıştır. VD ise propiyonik asitte azalma, izobütirik ve izovalerik asitte artış görülmüştür.	Pagliali G, Russo E, Niccolai E, et al. 2020 (48)
FODMAP+plasebo, FODMAP+β-galaktooligosakkarit (B-GOS) ve plasebo takviye+plasebo diyet	Çalışma 4 hafta boyunca kontrol grubu (n=23), FODMAP+B-GOS grubu (n=24) ve FODMAP grubu (n=22) olarak 3'e ayrılan toplam 69 irritable bağırsak sendromlu (İBS) hastadan oluşmaktadır.	<i>Bifidobakteri</i> konsantrasyonları FODMAP+plasebo ile FODMAP+B-GOS arasında farklılık göstermemiştir ancak <i>Actinobacteria</i> ve bütirat FODMAP+plasebo ve FODMAP+B-GOS gruplarında kontrole göre düşük bulunmuştur.	Wilson B, Rossi M, Kanno T, et al. 2020 (49)
Kırmızı şarap polifenolleri	10 metabolik sendromlu ve 10 sağlıklı birey, 30 günlük süre boyunca kırmızı şarap ve alkolsüzleştirilmiş kırmızı şarap tüketmiştir.	Kırmızı şarap polifenolleri, metabolik sendromu olan hastalarda <i>E. Coli</i> yoğunluğuna rağmen fekal <i>Bifidobakteriler</i> ve <i>Lactobacillus</i> ve bütirat üreten bakterilerin ( <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ve <i>Roseburia</i> ) sayısını önemli ölçüde arttırmıştır.	Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Pérez-Martínez P, et al. 2016 (50)
Buğday aleuronu	4 hafta süreyle fazla kilolu/obez olan katılımcılardan oluşan iki gruptan plasebo (n=33) ve aleuron (n=34) alan bireyler olarak ayrılmıştır.	Aleuron ile fekal <i>Bifidobacterium</i> ve <i>Ruminococcus</i> türlerinde artış sağlanırken hem aleuron hem plasebo grubunda <i>Lactobacillus</i> türlerinde önemli artış görülmemiştir. Plaseboya kıyasla aleuron grubunda fekal <i>Roseburia</i> ve <i>Bacteroides</i> yoğunluğu daha düşük bulunmuştur.	Fava F, Ulaszewska MM, Scholz M, et al. 2022 (51)



insülin duyarlılığında artış, kan basıncında düşüş ve beden kütle indeksinde (BKİ) azalma görülmüştür (52).

Fazla kilolu erkek ve kadınlarla yapılan çalışmada ise plasebo veya epigallokateşin-3-gallat ve resveratrol (EGCG+RES, sırasıyla 282 ve 80 mg/gün,) suplementasyonunun 12 haftalık kullanımının bağırsak mikrobiyotasına etkisi araştırılmıştır. Müdahale öncesi ve sonrasında alınan fekal numuneler incelendiğinde EGCG+RES alan erkeklerde plaseboya kıyasla *Bacteroidetes* ve *F. Prausnitzii* bolluğunda azalma görülürken kadınlarda değişim gözlenmemiştir. *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* ve *A. muciniphila* bolluğu hem erkeklerde hem de kadınlarda değişmemiştir (53).

Başka bir çalışmada ise yaşlılarda görülen sarkopeninin etkilerini azaltma ve altta yatan sebeplerini iyileştirmeyi hedefleyerek protein ve polifenol içerikli siyah soya fasulyesi ekstraktı 65 yaş üstü katılımcılar üzerinde denenmiştir. Bağırsak mikrobiyotasında değişikliğe neden olup olmadığını araştırmak için de fekal numuneler alınmıştır. Buna göre; müdahalenin ardından KZYA konsantrasyonlarında artış, *Lactobacillus Murinus* yoğunluğunun serum süper oksit dismutaz (SOD) aktivitesi ve fekal propiyonik asit, bütirik asit seviyeleri arasında pozitif korelasyon gözlenmiştir. Glutasyon peroksidaz ile de fekal propiyonik asit ve bütirik asit seviyelerinde de anlamlı artış görülmüştür. Çalışma; polifenol içeriği yüksek bitkisel protein takviyelerinin uzun süreli kullanımının, antioksidan aktiviteyi arttırarak bağırsak mikrobiyotasına yarar sağladığı ve sarkopeniyi önlemeye yardımcı antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri geliştirdiğini göstermiştir (54).

Rutin takviyesinin diyabetik olmayan aşırı kilolu kişilerde pankreas  $\beta$ -hücre fonksiyonu ve bağırsak mikrobiyotasının belirteçleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışma, 73 katılımcıyla 12 hafta boyunca plasebo+yoğurt, rutin takviyesi (500 mg) + yoğurt ve plasebo + rutinle (500 mg) zenginleştirilmiş yoğurt olmak üzere 3 kollu randomize çift kör olarak planlanmıştır. Fekal numuneler çalışma

başlangıcında ve 12 hafta sonunda alınmıştır. Çalışma sonucunda normoglisemik ve prediyabetik bireylerde pankreatik  $\beta$ -hücre fonksiyonunda, açlık-tokluk plazma glukozu, insülin ve C-peptidi içeren tip 2 diyabet (T2DM) ilişkili kan belirteçlerinde anlamlı bir iyileşme gözlenmemiştir. Bu durumun katılımcıların prediyabetin erken evrelerinde olması nedeniyle bozulmamış  $\beta$ -hücre fonksiyonundan kaynaklandığı düşünülmüştür. Diyet müdahalesinin bir sonucu olarak bağırsak mikrobiyota bileşiminde önemli bir etki gözlemlenmemiştir (55).

Polifenollerin sağlığa faydaları sadece polifenollerce zengin besinlerin tüketimine bağlı olmayıp, kişilerin sindirim enzimleri, mikrobiyotaları gibi faktörlerden de etkilenmektedir. Polifenoller arasında biyoyararlanımı en yüksek olanın izoflavonlar, ardından fenolik asitler, flavanoller, flavanonlar ve flavonoller gelirken flavonoidlerin biyoyararlanımı çok düşük olması nedeniyle bağırsakta iyi emilemez ve düşük biyoaktiviteleri nedeniyle de nutrasötik olarak kullanılamazlar. Polifenollerin çoğu besinlerde doğal formunda emilemeyen esterler, glikozitler veya polimerler olarak bulunur ve emiliminin kolaylaşması için bağırsak enzimleri tarafından hidrolize uğraması gerekir. Dolayısıyla mikro kapsülleme teknikleri de geliştirilerek polifenollerin suplementasyon olarak kullanımının besin kaynaklarından alınma kıyasla daha iyi bir biyoyararlanım sağlaması hedeflenmiştir (56).

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Bağırsak mikrobiyotasının, sağlığın korunması ve kronik hastalıkların önlenmesinde önemli bir yeri bulunmaktadır. Mikrobiyota içeriği beslenme alışkanlıklarıyla önemli ölçüde olumlu ya da olumsuz etkilenebilmektedir. Başlıca besin kaynakları meyveler, sebzeler, tahıllar, çay, kahve ve şarap olan polifenollerce zengin beslenme bağırsak kompozisyonu, çeşitliliği ve homeostazisine fayda sağlayarak, disbiyozis gelişimini önlemektedir.

Yapılan çalışmalar da göstermiştir ki; diyetle alınan polifenol ve metabolitlerin sağlık üzerine yararlı

etkileri çalışmaları gösterilmiş olan bakteri filumları ve türlerinin gelişimini arttırırken patojen bakteri inhibisyonu ile bağırsak mikrobiyal dengesine olumlu katkı sağlamaktadır. Bağırsak mikrobiyota sağlığının, insan sağlığı üzerinde bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların gelişimini önleme ve var olan sağlık sorunlarını iyileştirmeye olan etkisi önemlidir. Bu nedenle polifenollerin bağırsak sağlığını geliştirme ve koruma konusunda daha çok insan çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Diyetle polifenol alımını arttırılması besin çeşitliliği ile sağlanabilir. Özellikle taze sebze ve meyveler, kakao, çay, kahve, şarap gibi polifenol içeriği yüksek besinlerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki faydaları da göz önünde bulundurularak günlük diyetle çeşitli besin gruplarına yer verilmesi önerilir.

**Yazarlık katkısı - Author contributions:** Çalışmanın tasarımı: MÖ, HÖY; İlgili literatürün taranması: MÖ; Makale taslağının oluşması: MÖ; İçerik için eleştirel gözden geçirme: HÖY; Yayınlanacak versiyonun son onayı MÖ, HÖY • Study design: MÖ, HÖY; Literature review: MÖ; Draft preparation: MÖ; Critical review for content: HÖY; Final approval of the version to be published: MÖ, HÖY.

**Çıkar çatışması - Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • The authors declare that they have no conflict of interest.

## KAYNAKLAR

- Bertelli A, Biagi M, Corsini M, Bains G, Cappellucci G, Miraldi E. Polyphenols: from theory to practice. *Foods*. 2021; 10(11):2595.
- Özdemir A, Büyüktuncer Demirel Z. The relation between diet and microbiota. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2017; 1: 25-33.
- Çimen F, Polat H, Ekici L. Polifenollerin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu düzenleyici ve nöroprotektif etkileri. *Akademik Gıda*. 2020;18(2):190-208.
- Talay R, Erdoğan Ü. Mutual interaction between phenolic compounds and intestinal bacteria. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*. 2018;6(11):1562-1568.
- Qiu P, Ishimoto T, Fu L, Zhang J, Zhang Z, Liu Y. The gut microbiota in inflammatory bowel disease. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:733992.
- Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*. 2019;76(3):473-493.
- Yoo JY, Groer M, Dutra SVO, Sarkar A, McSkimming DI. Gut microbiota and immune system interactions. *Microorganisms*. 2020;8(10):1587.
- Wastyk HC, Fragiadakis GK, Perelman D, Dahan D, Merrill BD, Yu FB, Topf M, Gonzalez CG, Van Treuren W, Han S, Robinson JL, Elias JE, Sonnenburg ED, Gardner CD, Sonnenburg JL. Gut-microbiota-targeted diets modulate human immune status. *Cell*. 2021;5;184(16):4137-4153. e14.
- Perler BK, Friedman ES, Wu GD. The role of the gut microbiota in the relationship between diet and human health. *Annual Review of Physiology*. 2023;85:449-468.
- Riley L Hughes and others, The role of the gut microbiome in predicting response to diet and the development of precision nutrition models. Part II: Results, *Advances in Nutrition*, 2019;10(6):979-998.
- Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & Function*. 2019;10(2):514-528.
- Kılınc GE, Uçar A. Farklı beslenme şekilleri ve intestinal mikrobiyota. *Sağlık Bilimlerinde Değer* 2022;12(1):164-170.
- Van Hul M, Cani PD. Targeting carbohydrates and polyphenols for a healthy microbiome and healthy weight. *Curr Nutr Rep*. 2019;8:307-316.
- Xiao K, Furutani A, Sasaki H, Takahashi M, Shibata S. Effect of a high protein diet at breakfast on postprandial glucose level at dinner time in healthy adults. *Nutrients*. 2022;15(1):85.
- Russell WR., Gratz SW., Duncan SH, Holtrop G, Ince J, Scobbie L, Duncan G, Johnstone AM, Lobley GE, Wallace RJ, Duthie GG, Flint HJ. High-protein, reduced-carbohydrate weight-loss diets promote metabolite profiles likely to be detrimental to colonic health. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2011;93(5):1062-1072.
- Beam A, Clinger E, Hao L. Effect of diet and dietary components on the composition of the gut microbiota. *Nutrients*. 2021;13(8):2795.
- Malesza IJ, Malesza M, Walkowiak J, Mussin N, Walkowiak D, Aringazina R, Bartkowiak-Wieczorek J, Mądry E. High-fat, western-style diet, systemic inflammation, and gut microbiota: a narrative review. *Cells*. 2021;10(11):3164.
- Bibbò S, Ianiro G, Giorgio V, Scaldaferrì F, Masucci L, Gasbarrini A, Cammarota G. The role of diet on gut microbiota composition. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(22):4742-4749.
- Schnorr S, Candela M, Rampelli S et al. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun*. 2014;5(1) 3654.

20. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;17;107(33):14691-6.
21. Guasch-Ferré M, Willett WC. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. *J Intern Med*. 2021;290(3):549-566.
22. Grabež M, Škrbić R, Stojiljković MP, Vučić V, Rudić Grujić V, Jakovljević V, Djuric DM, Suručić R, Šavikin K, Bigović D, Vasiljević N. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of polyphenols on the outcomes of inflammatory factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rev Cardiovasc Med*. 2022;11;23(2):57.
23. Javid AZ, Hormoznejad R, Yousefimanesh HA, Haghghi-Zadeh MH, Zakerkish M. Impact of resveratrol supplementation on inflammatory, antioxidant, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(4):2769-2774.
24. Karabulut G, Yemiş O. Fenolik bileşiklerin bağlı formları ve biyoyararlılığı. *Akademik Gıda* 2019;17(4):526-537.
25. Di Lorenzo C, Colombo F, Biella S, Stockley C, Restani P. Polyphenols and human health: the role of bioavailability. *Nutrients*. 2021;13(1):273.
26. Mangır M, Özenoğlu A. Polifenollerin duygu durumuna etkisi. *Sağlık Bilimleri Alanında Uluslararası Araştırmalar*. Ed. Özenoğlu A. 1. Baskı, 2022;149-169.
27. Tiring, G, Satar S, Özkaya O. Sekonder metabolitler. *Bursa Uludag Üniv. Ziraat Fak. Derg.*, 2021;35(1):203-215.
28. Cvejić J, Atanacković Krstonošić M, Mikulić M, Miljić U. *Nutraceutical and functional food components (second edition)*. Chapter 7 - Polyphenols, Editor(s): Charis M. Galanakis, Academic Press; 2022;243-312.
29. Han X, Shen T, Lou H. Dietary polyphenols and their biological significance. *Int J Mol Sci*. 2007;12;8(9):950-88.
30. Ahmad N, Qamar M, Yuan Y, Nazir Y, Wilairatana P, Mubarak MS. Dietary polyphenols: extraction, identification, bioavailability, and role for prevention and treatment of colorectal and prostate cancers. *Molecules*. 2022;27(9):2831.
31. Luca SV, Macovei I, Bujor A, Miron A, Skalick-Wozniak K, Aprotosoai AC, Trifan A. Bioactivity of dietary polyphenols: the role of metabolites. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*; 2020;60(4):626-659.
32. Grgić J, Šelo G, Planinić M, Tišma M, Bucić-Kojić A. Role of the encapsulation in bioavailability of phenolic compounds. *antioxidants (Basel)*. 2020;26;9(10):923.
33. Koçak T, Şanlier N. Mikrobesein öğeleri ve mikrobiyota etkileşimi. *Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017;6(4):290-302.
34. Tomás-Barberán FA, Selma MV, Espín JC. Interactions of gut microbiota with dietary polyphenols and consequences to human health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):471-476.
35. Parkar SG, Trower TM, Stevenson DE. Fecal microbial metabolism of polyphenols and its effects on human gut microbiota. *Anaerobe*, 2013;23:12-19.
36. Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *BioMed Research International*. 2015;2015:905215.
37. Castro-Barquero S, Lamuela-Raventós RM, Doménech M, Estruch R. Relationship between Mediterranean dietary polyphenol intake and obesity. *Nutrients*. 2018;17;10(10):1523.
38. Merra G, Noce A, Marrone G, Cintoni M, Tarsitano MG, Capacci A, De Lorenzo A. Influence of Mediterranean diet on human gut microbiota. *Nutrients*. 2020;22;13(1):7.
39. Xiao W, Zhang Q, Yu L, Tian F, Chen W, Zhai Q. Effects of vegetarian diet-associated nutrients on gut microbiota and intestinal physiology. *Food Science and Human Wellness*. 2022;11(2):208-217.
40. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, Kahleova H. The effects of vegetarian and vegan diets on gut microbiota. *Front Nutr*. 2019;17;6:47.
41. Glick-Bauer M, Yeh MC. The health advantage of a vegan diet: exploring the gut microbiota connection. *Nutrients*. 2014 31;6(11):4822-38.
42. Mentella MC, Scaldaferrri F, Pizzoferrato M, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Nutrition, IBD and gut microbiota: a review. *Nutrients*. 2020;29;12(4):944.
43. Ayyıldız F, Yıldiran H. Farklı diyet modellerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. *Bes Diy Derg*. 2019;47(2):77-86.
44. Tzounis X, Rodriguez-Mateos A, Vulevic J, Gibson GR, Kwik-Urbe C, Spencer JP. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am J Clin Nutr*. 2011;93(1):62-72.
45. Aravind SM, Wichienchot S, Tsao R, Ramakrishnan S, Chakkaravarthi S. Role of dietary polyphenols on gut microbiota, their metabolites and health benefits. *Food Research International* 2021;142:110189.
46. Rastmanesh R. High polyphenol, low probiotic diet for weight loss because of intestinal microbiota interaction. *Chem Biol Interact*. 2011;15;189(1-2):1-8.

47. Meslier V, Laiola M, Roager HM, De Filippis F, Roume H, Quinquis B, Giacco R, Mennella I, Ferracane R, Pons N, Pasolli E, Rivellese A, Dragsted LO, Vitaglione P, Ehrlich SD, Ercolini D. Mediterranean diet intervention in overweight and obese subjects lowers plasma cholesterol and causes changes in the gut microbiome and metabolome independently of energy intake. *Gut*. 2020;69(7):1258-1268.
48. Pagliai G, Russo E, Niccolai E, Dinu M, Di Pilato V, Magrini A, Bartolucci G, Baldi S, Menicatti M, Giusti B, Marcucci R, Rossolini GM, Casini A, Sofi F, Amedei A. Influence of a 3-month low-calorie Mediterranean diet compared to the vegetarian diet on human gut microbiota and SCFA: the CARDIVEG Study. *Eur J Nutr*. 2020;59(5):2011-2024.
49. Wilson B, Rossi M, Kanno T, Parkes GC, Anderson S, Mason AJ, Irving PM, Lomer MC, Whelan K.  $\beta$ -Galactooligosaccharide in conjunction with low FODMAP diet improves irritable bowel syndrome symptoms but reduces fecal bifidobacteria. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(6):906-915.
50. Moreno-Indias I, Sánchez-Alcoholado L, Pérez-Martínez P, Andrés-Lacueva C, Cardona F, Tinahones F, Queipo-Ortuño MI. Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food Funct*. 2016;7(4):1775-87.
51. Fava F, Ulaszewska MM, Scholz M, Stanstrup J, Nissen L, Mattivi F, Vermeiren J, Bosscher D, Pedrolli C, Tuohy KM. Impact of wheat aleurone on biomarkers of cardiovascular disease, gut microbiota and metabolites in adults with high body mass index: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Eur J Nutr*. 2022;61(5):2651-2671.
52. Le Sayec M, Xu Y, Laiola M, Gallego FA, Katsikioti D, Durbidge C, Kivisild U, Armes S, Lecomte M, Fança-Berthon P, Fromentin E, Plaza Oñate F, Cruickshank JK, Rodriguez-Mateos A. The effects of Aronia berry (poly)phenol supplementation on arterial function and the gut microbiome in middle aged men and women: Results from a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2022;41(11):2549-2561.
53. Most J, Penders J, Lucchesi M, Goossens GH, Blaak EE. Gut microbiota composition in relation to the metabolic response to 12-week combined polyphenol supplementation in overweight men and women. *Eur J Clin Nutr*. 2017;71(9):1040-1045.
54. Chang SS, Chen LH, Huang KC, Huang SW, Chang CC, Liao KW, Hu EC, Chen YP, Chen YW, Hsu PC, Huang HY. Plant-based polyphenol rich protein supplementation attenuated skeletal muscle loss and lowered the LDL level via gut microbiota remodeling in Taiwan's community-dwelling elderly. *Food Funct*. 2023;16;14(20):9407-9418.
55. Mathrani A, Yip W, Sequeira-Bisson IR, Barnett D, Stevenson O, Taylor MW, Poppitt SD. Effect of a 12-week polyphenol rutin intervention on markers of pancreatic  $\beta$ -cell function and gut microbiota in adults with overweight without diabetes. *Nutrients*. 2023;28d;15(15):3360.
56. Lippolis T, Cofano M, Caponio GR, De Nunzio V, Notarnicola M. Bioaccessibility and bioavailability of diet polyphenols and their modulation of gut microbiota. *Int J Mol Sci*. 2023;14;24(4):3813.