T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METFORMİN TEDAVİSİNE EKLENEN PROBİYOTİK DESTEĞİNİN; METFORMİNİN GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLERİ VE HASTA UYUMU ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Kübra Şahin

(UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA, 2020





T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

METFORMİN TEDAVİSİNE EKLENEN PROBİYOTİK DESTEĞİNİN; METFORMİNİN GASTROİNTESTİNAL YAN ETKİLERİ VE HASTA UYUMU ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Kübra Şahin

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Yasin Şahintürk

(UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA, 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve deneyimleriyle yanımda olan, destekleyici tavırlarıyla mesleki anlamda gelişimime katkı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Ayhan Hilmi ÇEKİN'e, Prof Dr. Erdal KURTOĞLU'na, Prof. Dr. İbrahim ASLAN'a, Prof. Dr. Banu ÖZTÜRK'e, Doç.Dr. Süheyla GÖRAR'a, Doç. Dr. Ayça İNCİ'ye, Doç. Dr. Ayşe AYAN'a, Dr. Öğrt. Üyesi Ferda HARMANDAR'a;

Eğitimim boyunca ve tezimin her aşamasında hoşgörü, bilgi ve tecrübesiyle yardımlarını esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında emeği geçen kıymetli hocam Doç. Dr. Yasin ŞAHİNTÜRK'e;

Gözlerimi açtığım ilk andan itibaren olduğu gibi, tezim sırasında da hem manevi, hem yazım aşamasında hiçbir desteğini esirgemeyen biricik annem Prof. Dr. Ülkü ALTOPARLAK'a;

Her konuda bana destek olan, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta Uzm. Dr. Gökhan KÖKER, Uzm. Dr. Gülhan KÖKER ve Uzm. Dr. Üstün YILMAZ olmak üzere tüm uzmanlarıma, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, çalışma ortamında katkı ve desteklerini hiçbir zaman unutmayacağım özellikle Gastroenteroloji ve Hematoloji servisindeki tüm klinik hemşireleri ve personellerine;

Üzerimde emeği olan, desteklerini bir an olsun eksik etmeyen her türlü sorunumla yakından ilgilenip özveride bulunan sevgili anneannem, babam ve kardeşime teşekkürü borç bilirim.

Dr. Kübra ŞAHİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……..……i
İÇİNDEKİLER……..….....ii
KISALTMALAR…….….....iv
TABLOLAR……..…….....vi
ŞEKİLLER…….....vii
ÖZET …….….....viii
ABSTRACT……..…….....x
1. GİRİŞ VE AMAÇ……..….....1
2. GENEL BİLGİLER…….....….…...3
2.1. Diabetes Mellitus…….....….…...3
2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı……..…..…3
2.1.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri…….....…..…….3
2.1.3. Diabetes Mellitus Tedavisi…….....…….....3
2.2. Prediyabet……..……...4
2.2.1. Prediyabet'in Tanımı…….…….....4
2.2.2. Prediyabet Tanı Kriterleri……..….....4
2.2.3. Prediyabet Tedavisi……..….....4
2.3. Metformin…….....4
2.3.1. Metformin'in Tanımı…….….....4
2.3.2. Metformin'in Etki Mekanizması……...……..5
2.3.3. Metformin'in Farmakokinetiği……..….....6
2.3.4. Metformin'in Yan Etkileri…….....6
2.3.5. Metformin ve Gastrointestinal Kanal…….....….....7
2.3.6. Metformin ve Bağırsak Mikrobiyatası…….…….……...10
2.4. Probiyotikler……..……12
2.4.1. Probiyotiklerin Çeşitli Hastalıklar Üzerindeki Etkileri……..……14
2.4.1.1. Metabolik Hastalıklar……...…….14
2.4.1.2. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları…….….....15
2.5. *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BB-12……...…...16

2.5.1. Tür Özellikleri ve Mekanizmaları……..…..…16
2.5.1.1. Patojenlerin İnhibisyonu…….…..….16
2.5.1.2. Bariyer Fonksiyonunu Güçlendirme……..….....17
2.5.1.3. Bağırsak Mikrobiyotasının Düzenlenmesi…….….....17
2.5.2. Gastrointestinal Etkiler…….....17
2.5.2.1. Bağırsak Fonksiyonu…….….....17
2.5.2.2. Bebek ve Çocuklarda İshal……..…..…....18
2.5.2.3. Antibiyotikle İlişkili İshal……..…....18
3. GEREÇ VE YÖNTEM…….……20
3.1. Çalışmanın Yeri ve Hasta Populasyonu……..…....20
3.2. Tanı Kriterleri…….….....20
3.3. Hastaların Randomizasyonu……..21
3.4. İstatistiksel Analiz……..….....22
4. BULGULAR……..……..24
5. TARTIŞMA……..…....35
6. SONUÇ…….....49
KAYNAKLAR…….….....50
EKLER……..…..…....57

KISALTMALAR

ACE	:	Angiotensin Converting Enzyme
ADA	:	American Diabetes Association
Aİİ	:	Antibiyotikle İlişkili İshal
APG	:	Açlık Plazma Glukozu
BAG	:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BB-12	:	*Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis*
CHT	:	Yüksek Afiniteli Kolin Taşıyıcısı
CFU	:	Coloni Forming Unit
DM	:	Diabetes Mellitus
ERA	:	Ardışık Eradikasyon Tedavisi
FAO	:	Food and Agriculture Organization
FFAR	:	Free Fatty Acid Receptor
GDF15	:	Growth/Differentiation Factor 15
GIMM	:	Gastrointestinal Mikrobiyom Modülatörü
GLP	:	Glukagon Like Peptid
GoDARTS	:	Genetics of Diabetes Audit and Research
GLUT	:	Glukoz taşıyıcısı
Gpr	:	G Protein Bağlı Reseptör
HbA1c	:	Hemoglobin A1c
HDL	:	High Density Lipoprotein
HDL-K	:	HDL Kolesterol
HOMA-IR	:	Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance
İBH	:	İnflamatuar Bağırsak Hastalığı
İBS	:	İrritabl Bağırsak Sendromu
KGİ	:	Kombine Glukoz İntoleransı
LDL	:	Low Density Lipoprotein
LDL-K	:	LDL kolesterol

MATE	:	Multi-antimicrobial Extrusion Protein
mGPD	:	Gliserofosfat dehidrogenaz
NNT	:	Number Needed to Treat
OCT	:	Organik Katyon Taşıyıcı
OGTT	:	Orak Glukoz Tolerans Testi
PMAT	:	Plazma Membran Monoamin Taşıyıcısı
PYY	:	Peptid YY
SCFA	:	Short Chain Fatty Acid
SERT	:	Serotonin Taşıyıcısı
T2DM	:	Tip 2 Diabetes Mellitus
TEMD	:	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TLR	:	Toll Like Receptor
TMAO	:	Trimetilamin-N-Oksit
VIP	:	Vazoaktif İntestinal Peptid
VKİ		Vücut Kütle İndeksi
WHO	:	World Health Organization

TABLOLAR

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi bulguları……..25
Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar parametreleri……...27
Tablo 4.3. Tedavi gruplarına göre hastaların laboratuvar parametrelerinin, kilo ve VKİ değerlerinin değişimleri……..28
Tablo 4.4. Tüm hastaların semptomlarının haftalık dağılımı……...29
Tablo 4.5. Tedavi gruplarına göre hasta semptomlarının haftalık dağılımı….31
Tablo 4.6. Hastaların tedavi sonucuna göre genel özellikleri……..30
Tablo 4.7. Hastaların tedavi sonucuna göre laboratuvar parametreleri……..33
Tablo 4.8. Tedavi sonucuna göre hastaların laboratuvar parametrelerinin, kilo ve VKİ değerlerinin değişimleri……..34

ŞEKİLLER

Şekil 4.1. Hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı……...…….24

ÖZET

Metformin Tedavisine Eklenen Probiyotik Desteğinin; Metforminin Gastrointestinal Yan Etkileri ve Hasta Uyumu Üzerine Etkisi

Amaç: Metformin tedavisi Tip 2 Diabetes mellitus (T2DM) tedavisinin en önemli basamağıdır. Metformin tedavisi ile ilgili en önemli sorun ise bozulan gastrointestinal mikrobiyotaya bağlı gelişen ishal, karın ağrısı, şişkinlik gibi şikayetlere bağlı gastrointestinal intoleranstır. Probiyotikler ise gastrointestinal mikrobiyatayı yeniden düzenleyerek ishal, şişkinlik, karın ağrısı gibi şikayetlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Çalışmamızda metformin tedavisine eklenen probiyotik desteğinin gastrointestinal şikayetler, metformin intoleransı ve kan şekeri regülasyonu üzerine etkilerini araştırmak amaçlandı.

Yöntem: 2019-2020 yılları arasında Dahiliye polikliniğine başvuran T2DM veya prediabet tanısı almış 156 hasta dahil edildi. Popülasyonumuz, sadece metformin alan 84 hasta ve metformin+probiyotik desteği alan 72 hasta olmak üzere iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında tedavi uyumu, tedaviyi bırakma süre ve şikayeti, gastrointestinal semptomların görülme sıklığı ve glisemik indeksleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma popülasyonunu sadece metformin alan 84 hasta ve metformin+probiyotik alan 72 hasta olmak üzere toplam 156 hasta oluşturmaktaydı. Sadece metformin alan grupta tedavi uyumsuzluğu %28.6 iken, metformin+probiyotik alan grupta %8.3 olarak saptandı. (p=0,001) Metformin alan grupta şişkinlik şikayeti en sık uyumsuzluk nedeniydi. (%19.1-%2.8, p=0.002) Metformin dozu arttıkça tedavi uyumsuzluğu da artmaktaydı. Uyumsuz hastaların %73'ünde tedavi uyumsuzluğunun üçüncü ve dördüncü haftalarda ortaya çıktığı saptandı. Metformin+probiyotik alan hastalarda üç aylık takipteki HbA1c düşüşü istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0.001$). Yapılan tedavi için gerekli sayı (NNT) analizi 4.941 olarak hesaplandı ve buna göre tedaviye uyumsuz hasta sayısının 1 birim azalması için metformin+ probiyotik tedavisi ile en az 5 hastanın tedavi edilmesi gerektiği saptandı.

Sonuç: Metformin tedavisine eklenen probiyotik desteği, hastalarda yan etkileri azaltmış, tedaviye uyumu artırmış ve daha iyi HbA1c düşüşü sağlamıştır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, metformin, metformin intoleransı, probiyotik, gastrointestinal yan etki.

ABSTRACT

The Effect of Probiotic Supplement Added to Metformin Treatment on Gastrointestinal Side Effects and Patient Compliance of Metformin

Aim: Metformin therapy is the most important step in the treatment of Type 2 Diabetes mellitus (T2DM). The most important handicap regarding metformin treatment is gastrointestinal intolerance due to complaints such as diarrhea, abdominal pain, and bloating that develop due to disrupted gastrointestinal microbiota. Probiotics are used in the treatment of complaints such as diarrhea, bloating and abdominal pain by rearranging the gastrointestinal microbiota. In our study, we aimed to investigate the effects of probiotic supplementation added to metformin treatment on gastrointestinal complaints, metformin intolerance, and blood glucose regulation.

Material and Method: 156 patients who were diagnosed with T2DM or prediabetes and applied to Internal Medicine policlinic between 2019-2020 were included. Our population was divided into two groups as 84 patients receiving only metformin and 72 patients receiving metformin + probiotic support. Treatment compliance, discontinuation time and complaints, frequency of gastrointestinal symptoms and glycemic indexes were compared between the groups.

Findings: The study population consisted of a total of 156 patients, 84 patients receiving metformin alone and 72 patients receiving metformin + probiotics. In the group that received only metformin, treatment non-compliance was 28.6%, while metformin + probiotic was 8.3%. ($p = 0.001$) In the metformin group, the complaint of bloating was the most common cause of noncompliance. (19.1% -2.8%, $p = 0.002$) As the metformin dose increased, treatment adherence increased. It was found that in 73% of the incompatible patients, treatment adherence emerged in the third and fourth weeks. The decrease in HbA1c at three-month follow-up was statistically significantly higher in patients receiving metformin + probiotics ($p<0.001$). Number Need to Treat (NNT) analysis was calculated as 4.941, it was determined that at least 5 patients

should be treated with metformin + probiotic treatment in order to reduce the number of non-compliant patients by 1 unit.

Results: Probiotic support added to metformin treatment; It reduced side effects in patients, increased treatment compliance, and provided better HbA1c reduction.

Keywords: Diabetes mellitus, metformin, metformin intolerance, probiotic, gastrointestinal side effects.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) insan sağlığına yönelik en büyük tehditlerden biri olup büyüyen küresel bir sorundur. Diyabet prevalansı dünya çapında özellikle orta ve düşük gelirli ülkelerde dramatik bir şekilde artmaktadır. Diyabetli kişilerin sayısı 2017'de 424.9 milyon iken 2040'a kadar bu sayının 628.6 milyon olacağı tahmin edilmektedir. Şu anda ise 463 milyondan fazla yetişkin diyabetle yaşamaktadır (1).

En yaygın kronik hastalıklardan biri olan DM, hiperglisemi ve çoklu komplikasyonlarla karakterize bir endokrin ve metabolik hastalıktır. Hem makrovasküler (kardiyovasküler hastalık), hem de mikrovasküler sistem (diyabetik böbrek hastalığı, diyabetik retinopati ve nöropati) ile ilgili komplikasyonlar diyabetli bireylerde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir (2, 3).

DM patogenezi göreceli olarak karmaşık olduğundan, diyabetin kontrolü ve tedavisi, diyet değişikliği, uygun egzersiz, glukozun yakın takibi, psikolojik durumun değerlendirilmesi ve kombinasyon halinde ilaç tedavisi hastanın bireysel koşulları göz önüne alınarak uygulanır. İlaç tedavisi için, anti-diyabetik ilaçlar esas olarak insülin, insülin analogları ve insülin duyarlılaştırıcıları, insülin salgılatıcıları ve glukozun emilimini yavaşlatan inkretin mimetik ilaçlardan ve gen terapisinden oluşur (4).

İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçların biaguanidler grubunda yer alan metformin Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) tedavisinde 1957'den beri kullanılmaktadır. Uluslararası ve ulusal kılavuzların çoğu tarafından hipergliseminin yönetiminde birinci basamak ajan olarak önerilen bu ilaç; anaerobik glikolizi doğrudan uyararak glukoz kullanımını arttırır ve glukozun kan dolaşımından uzaklaştırılmasını sağlar. Hepatik glukoneogenezi ve ince bağırsaktan glukoz emilimini azaltır. Plazma glukagon düzeylerini düşürür. Ayrıca insülin reseptörlerine, insülinin bağlanmasını artırarak indirekt olarak da kan glukoz seviyelerini düşürür. Başlıca etkisi antihiperglisemi olmasına rağmen, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres, insülin direnci ve lipid profilleri üzerinde de olumlu etkileri mevcuttur (5).

Metforminin en yaygın yan etkileri, ishal, şişkinlik, abdominal rahatsızlık, metalik tat, bulantı ve anoreksi gibi gastrointestinal sistemle ilişkili reaksiyonları içerir. Daha az yaygın yan etkiler, uzun süreli metformin kullanımıyla ilişkili azalmış emilim nedeniyle B_{12} vitamini ve folat eksikliğini içerir. Metforminin nadir fakat ciddi bir yan etkisi de laktik asidozdur. İshal, bulantı, kusma, abdominal kramp gibi yan etkiler hastaların yaklaşık %30'unda bildirilmektedir. Özellikle önceden gastrointestinal rahatsızlıkları olan hastalarda daha az tolere edilir. Hastaların %5'i şiddetli gastrointestinal semptomlar nedeniyle tedaviyi bırakmaktadır (6-8).

Probiyotikler ise yeterli miktarlarda uygulandıklarında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan, kesinlikle seçilmiş mikroorganizmaların canlı türleridir (9, 10). İnflamatuar bağırsak hastalığı'nda (İBH) probiyotik tedavisinin, ülseratif kolitli yetişkin ve pediyatrik hastalarda yararlı bir terapötik seçenek olabileceği, Crohn hastalığı'nda bir etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir (11). İrritabl bağırsak sendromlu (İBS) yetişkin hastalarda probiyotiklerin etkinliği ile ilgili bir meta-analizde, probiyotik kullanımının ağrı ve ilgili semptomların ciddiyetini azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (12). Ayrıca probiyotiklerin pediyatrik hastalarda kullanımlarının antibiyotikle ilişkili ishalin önlenmesinde orta dereceli bir koruyucu role sahip olabileceği gösterilmiştir (13).

Metformin tedavisine bağlı gastrointestinal yan etkiler nedeniyle tedaviye uyumsuzluk T2DM tedavisi ve yönetimi için büyük bir sorundur. Biz de bu sorunu çözebilmek için metformin tedavisine eklenen probiyotik desteğinin hasta uyumunu artırabileceğini ve kan şekeri regülasyonunu iyileştirebileceğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Diabetes Mellitus'un Tanımı

DM, insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki defektlerden kaynaklanan, yaygın bulgusu hiperglisemi olarak bilinen kan şekeri düzeylerinde artışla karakterize bir grup metabolik hastalığı tanımlar (14).

2.1.2. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı koymak için açlık plazma glukozu (APG) ≥ 126 mg/dL, oral glukoz tolerans testi (OGTT; 2. saat plazma glukozu; 75 g glukoz ile) ≥ 200 mg/dL, rastgele plazma glukozu ≥ 200 mg/dL, hemoglobin A1c (HbA1c) ≥ %6.5 olmalıdır. Bu kriterlerden herhangi birinin olması tanı için yeterlidir (15).

2.1.3. Diabetes Mellitus Tedavisi

DM'de glisemik kontrolün kalitesi, mevcut tedavi seçeneklerinin doğru şekilde kişiselleştirilmesi esasına dayanır. Yaşam tarzının düzeltilmesi ilk basamaktır ve hastalığın her aşamasında uygulanmalıdır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) 2020 kılavuzuna göre yeni T2DM tanısı alan ve başlangıçtaki HbA1c < %8.5 (< 69 mmol/mol) olan hastalarda yaşam tarzı düzenlenmesi ile eş zamanlı olarak metformin başlanmalıdır (15). Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association; ADA) kılavuzuna göre de metformin, T2DM'nin tedavisi için tercih edilen ilk farmakolojik ajandır (16).

2.2. Prediyabet

2.2.1. Prediyabet'in Tanımı

Prediyabet normalden yüksek ama diyabet eşiğinden düşük glisemi seviyesi olarak tanımlanır ve diyabet gelişim riski yüksektir. Gözlemsel kanıtlar, prediyabetin; mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlar ile ilişkili olduğunu göstermektedir (17).

2.2.2. Prediyabet Tanı Kriterleri

ADA'ya göre, prediyabet için tanı kriterleri, yüksek APG seviyesi (100-125 mg/dL), %5.7 ile %6.4 arasındaki HbA1c değerleri veya OGTT 2. saatindeki yüksek plazma glukozudur (140-199 mg/dL) (18).

2.2.3. Prediyabet Tedavisi

İlk ve en önemli basamak yaşam tarzı düzenlemeleridir. Bozulmuş glukoz toleransı olan hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda, metformin kullanımının; T2DM gelişimi için %45'lik bir risk azalması sağladığı gösterilmiştir (19). Metformin, etkinliği ve iyi tolere edilebilirliği nedeniyle, risk altındaki kişilerde T2DM'nin önlenmesi veya geciktirilmesi için önerilen tek farmakolojik ajandır (20).

2.3. Metformin

2.3.1. Metformin'in Tanımı

Metformin, 50 yıldan uzun süredir kullanılan önemli ilaçlardan biridir. En çok kullanılan oral antihiperglisemik ajandır ve şu anda tüm yeni tanı almış T2DM hastaları için ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (15, 19).

Metformin (N, N-dimetilbiguanid), orijinal olarak Fransız leylağı *Galega officinalis*'te bulunan ve bir guanidin türevi olan galeginden (izoamilen guanidin) türetilmiştir. Biguanid antidiyabetik ilaç sınıfına giren metforminin, hem monoterapi olarak hem de kombinasyon halinde kullanıldığında güvenli ve etkili olduğu bulunmuştur (19, 21).

2.3.2. Metformin'in Etki Mekanizması

Metformin, hücre içi ATP'nin azalmasına yol açan mitokondriyal solunum zinciri kompleksi I'in inhibisyonu yoluyla hücresel solunumu etkiler. Sonuç olarak, AMP havuzu artar ve bu, hücresel enerji sensörü olarak adlandırılan AMP ile aktive olan protein kinazı (AMPK) uyarır. AMPK'nın uyarılması, glukoz taşıyıcılarının (GLUT) hücre zarına doğru translokasyonunu da arttırır ve hücreye glukoz taşınmasını yoğunlaştırır (22).

Metformin'in ana etkilerinden birisi de, glukoneogenezi inhibe ederek hepatik glukoz çıkışını azaltmaktır. Bunu, gliserofosfatı dihidroksiaseton fosfata dönüştürmekten sorumlu bir enzim olan gliserofosfat dehidrogenazın (mGPD) spesifik bir mitokondriyal izoformunu inhibe ederek yapar. Ek olarak, mGPD'nin inhibisyonu, sitoplazmik NADH birikimine ve laktatın piruvata dönüşümünde azalmaya yol açarak, laktat katkılarının hepatik glukoneogeneze sınırlandırılmasına neden olur. Fazla gliserol ve laktat plazmaya salınır (23).

Metformin, ince bağırsaktaki L hücreleri tarafından glukagon like peptid-1 (GLP-1) salgılanmasını indükler ve diğerlerinin yanı sıra GLP-1 reseptörünün ekspresyonunu etkileyerek pankreasın beta hücrelerini kendi eylemine duyarlı hale getirir. GLP-1'e ek olarak, diğer iki hormonun, peptid YY (PYY) ve growth/differentation factor 15'in (GDF15) plazma seviyeleri, metformin tedavisinde önemli ölçüde artar (22, 24, 25).

Metformin ayrıca bağırsaklarda da aktiftir ve burada glukoz alımı ile kullanımını artırır. Daha önce, karaciğerin ilacın birincil hedef organı olduğu

varsayılmıştır. Bağırsak artık antidiyabetik aktivitenin çoğundan sorumlu olduğu için bu görüş değişmiştir (26). Bağırsak mukozasındaki metformin düzeyinin diğer dokulara göre en yüksek değerlere ulaştığı tespit edilmiştir ki bu da bazı hastalarda bu ilacın kullanılması ile gastrointestinal yan etkilerin ortaya çıkmasını açıklayabilmektedir (22).

2.3.3. Metformin'in Farmakokinetiği

Birçok diyabetik hasta için optimal oral metformin dozu yaklaşık 2 g/gün'dür. Metformin oral yoldan uygulandığında, dozun yaklaşık %40'ı üst ince bağırsakta (duodenum ve proksimal jejunum) emilirken, sadece %10'u ileum ve kolonda emilir. Emilmeyen ilaç bağırsak mukozasında birikir ve sonuçta dışkı ile atılır. Mevcut metformin formülasyonlarının biyoyararlanımı yaklaşık %50-60 civarında olup, zirve plazma konsantrasyonu, yaklaşık 20 saatlik plazma yarılanma ömrüyle ortalama 3 saat içinde ortaya çıkar. Metformin bağlanmamış şekilde plazmada dolaşır ve böbrekler tarafından değişmeden atılır (22, 27, 28).

2.3.4. Metformin'in Yan Etkileri

Yaklaşık 50 yıllık küresel klinik deneyimiyle, metformin genellikle güvenli olarak kabul edilmektedir ve en sık görülen yan etkileri gastrointestinal yan etkilerdir. İshal, bulantı, kusma, abdominal kramp gibi yan etkiler hastaların yaklaşık %30'unda bildirilmektedir. Özellikle önceden gastrointestinal rahatsızlıkları olan hastalarda daha az tolere edilir. Hastaların %5'i şiddetli gastrointestinal semptomlar nedeniyle tedaviyi bırakmaktadır (23, 27).

Metforminin laktik asidoz riskini arttırdığı da bilinmektedir. Metformin ile ilişkili laktik asidoz son derece nadir bir durum olsa da vakalar bildirilmeye devam etmektedir ve %30-50 arasında ölüm oranları ile ilişkilendirilmektedir (27). Çalışmalarda, uzun süreli metformin kullanan hastalarda vitamin B_{12} eksikliği geliştiği ve yaygınlığının %5.8 ile %52 arasında değiştiği gösterilmiştir (28-30). Metforminin vitamin B_{12} absorpsiyonu üzerindeki etkisinin, Ca^{2+} ile etkilenen IF – vitamin B_{12}'nin

kübilin-amnionless reseptör kompleksine bağlanmasının inhibisyonu yoluyla olduğu düşünülmektedir (31).

2.3.5. Metformin ve Gastrointestinal Kanal

Metformin bağırsakta bir dizi etkiye sahiptir. Bağırsakta glukoz alımını, laktat üretimini, GLP-1 konsantrasyonlarını, safra asidi havuzunu artırır ve mikrobiyomu değiştirir (32, 33).

Metformin genellikle ağızdan tablet formülasyonunda hidroklorür tuzu olarak alınır. Büyük ölçüde fizyolojik pH'ta hidrofilik bir katyonik tür olarak bulunur ve düşük lipid çözünürlüğüne sahiptir, bu da metforminin hücre membranlarından hızlı pasif difüzyonunu azaltır. Anında salgılanan metformin formülasyonlarının emilimi, büyük ölçüde ince bağırsakla sınırlıdır. Mide veya kalın bağırsaktaki emilimi ihmal edilebilir düzeydedir. İnsanlarda, intravenöz metformin uygulandığında, hızlı renal eliminasyon sonucu metfromin; dışkıda az tespit edilir veya tespit edilemez. Bu da metforminin safra veya gastrointestinal kanaldan salgılanmasının ihmal edilebilir düzeyde olduğunun göstergesidir. Bununla birlikte, bir fare diyabet modelinde, intravenöz metformin uygulaması, enterositlerde (özellikle ince bağırsakta) metformin birikimine yol açar (32, 33).

Metformin alımı doyurulabilir ve doza bağımlıdır, bu da çoğunlukla taşıyıcı bağımlı olduğu teorisiyle tutarlıdır. Caco-2 (insan bağırsak epitelinin hücresel bir modeli) hücre tek katmanlarında yapılan çalışmalar, metforminin iki yönlü taşıyıcılar aracılığıyla geçiş yaptığını göstermiştir. Metforminin; enterositlerin apikal (lümene bakan) yüzeyinden verimli bir şekilde alındığını, ancak enterositlerin bazolateral yüzeyinden dışa akımının sınırlı olduğunu göstermiştir. Bu da epitelde metformin birikimiyle sonuçlanır ve ince bağırsak hücrelerinde görülen artmış metformin konsantrasyonunu açıklamaktadır (32).

Metforminin biyoyararlanım mide hareketliliğinden etkilenir ve yüksek oranda yağ içeren yemekler biyoyararlanımı azaltılabilir. Jejunumdaki metformin

konsantrasyonu, plazma konsantrasyonlarından 30-300 kat fazladır ve bu da ince bağırsağın metformin emilimi için önemli bir bölge olduğunu gösterir (32, 34).

Metformin için birkaç taşıyıcı tanımlanmıştır. Bunlar; organik katyon taşıyıcı 1–3 (OCT), plazma membran monoamin taşıyıcısı (PMAT), multi-antimicrobial extrusion protein (MATE) 1–2, serotonin taşıyıcısı (SERT) ve yüksek afiniteli kolin taşıyıcısı (CHT) gibi taşıyıcılardır. OCT'ler, ilk olarak 1994'te tarif edilen ve kromozom 6q26'da kodlanan 22 nolu çözünen taşıyıcı familyasının (SLC22) üyeleridir (35). OCT'ler bağırsak, karaciğer, böbrek, beyin, kas ve kalp dahil olmak üzere çeşitli dokularda eksprese edilir. OCT1, ağırlıklı olarak karaciğerde eksprese edilir, ancak metformin dahil olmak üzere katyonların bağırsak lümeninden interstisyuma transferinde önemli bir rol oynar. OCT1 muhtemelen apikal olarak eksprese edildiğinden, metfrominin kana geçmesinden ziyade lümendeki ve enterositlerdeki metfomin konsantrasyonlarını etkileme olasılığı daha fazladır (36).

Dujic ve arkadaşları (37), OCT1'in lokal metformin konsantrasyonlarını potansiyel olarak değiştirmedeki rolü göz önüne alındığında, OCT1 fonksiyonundaki azalmanın metformin ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal intolerans riskini değiştirebileceğini öne sürmüştür. Bu çalışmada, Genetics of Diabetes Audit and Research (GoDARTS) verileri, OCT1 genotipinin ve OCT1 inhibe edici ilaçların kullanımının, T2DM'li geniş bir hasta popülasyonunda metformin intoleransının insidansı üzerindeki etkisini değerlendirmek için analiz edilmiştir. İki azaltılmış fonksiyon OCT1 aleli olanlarda metformin intoleransı oranlarında iki kattan fazla artış görülmüştür.

Metformin, 5-HT3 reseptörünün selektif agonistleri ile bazı yapısal benzerliklere sahiptir ve kısmen SERT tarafından taşınır. Bağırsaktan serotonin (5-HT) salınımı mide bulantısı, kusma ve ishal ile ilişkilidir ki bunlar metformin intoleransı ile ilişkili semptomlara benzerdir. Bu nedenle, metformin ile ilişkili gastrointestinal intolerans için olası bir mekanizma, serotoninin değişmiş taşınması veya metforminin doğrudan serotonerjik benzeri etkisiyle ilgili olabilir. Ayrıca, metforminin diamin oksidazı inhibe etmede rolü olduğu ortaya çıkmıştır. Diamin

oksidaz histamin metabolizmasından sorumlu olan ve enterositlerde ekspere edilen bir enzimdir. Serotonin gibi histamin de bağırsak hareketliliğinin artmasıyla ilişkilidir (38).

Metformin, ileal absorpsiyonlarını azaltarak bağırsak içindeki safra asidi havuzunu artırır. Safra tuzlarının enterohepatik dolaşımının bu şekilde bozulması, kolesterol homeostazı, entero-endokrin fonksiyonu ve glukoz homeostazı için potansiyel sonuçlara sahiptir. Mikrobiyomda ve dışkı kıvamında değişiklikler yoluyla metformin intoleransına da katkıda bulunabilir. Artmış bir lüminal safra tuzu konsantrasyonunun, metformin tedavisi ile bağlantılı ishale yol açabilecek bir ozmotik etkiye sahip olacağı öne sürülmüştür (32).

Metforminin bağırsak mikrobiatası üzerinde de doğrudan ve dolaylı etkileri bulunmaktadır. Yapılan bir çalışma; metformin ve plasebo kombinasyonu kullananlara göre, metformin ve gastrointestinal mikrobiyom modülatörü (GIMM) ile kombinasyonunu kullanan hastaların metforminin gastrointestinal yan etkilerini daha iyi tolere ettiklerini göstermiştir. Ayrıca çalışmada, metformin-GIMM kombinasyonunu alan deneklerde önemli ölçüde daha düşük APG seviyeleri gözlenmiştir (39).

Metformin tedavisi ile ilişkili laktat üretimini lokalize etmek için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İnferior vena kava, hepatik ven, portal ven ve aortta plazma glikoz ve laktat düzeylerinin ölçüldüğü sıçan çalışmaları, portal vende plazma laktat konsantrasyonunun plazmadaki düşük glukoz konsantrasyonuna karşılık gelen bir pik yaptığını göstermiştir. Bu; bağırsağı, metformin ile ilişkili anaerobik glikoz kullanımı ve laktat üretiminin ana bölgesi olarak gösterir. İntrajejunal metformin infüzyonundan sonra bu sıçanların jejunum ve ileumundan alınan biyopsiler, bağırsak laktat konsantrasyonunda %10'luk bir artış olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, insanlarda metformin ile ve metformin olmadan inkübe edilen jejunal biyopsilerdeki laktat konsantrasyonlarının değerlendirilmesi ile doğrulanmıştır. Bu sonuçlar, metforminin bağırsakta glikoz kullanımını ve daha sonra laktat üretimini arttırdığına dair doğrulayıcı kanıtlar sağlamıştır. Metformin tedavisi ile laktat üretimi, bazı kolonik

bakterilerde bulunan gliserofosfat dehidrojenazın inhibisyonu yoluyla bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkisine bağlı olabilir. Bu, metformin intoleransı ile ilişkili gastrointestinal semptomlarına katkıda bulunan yerel laktat konsantrasyonları sorusunu gündeme getirmektedir (32).

2.3.6. Metformin ve Bağırsak Mikrobiyatası

Bağırsak mikrobiyotasının; insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri bulunduğu bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, obezite, T2DM ve metabolik sendromlarla önemli ölçüde ilişkilidir (40).

Metformin, farelerde mikrobiyomu değiştirerek bakteri çeşitliliğinde genel bir azalmaya neden olur (32). İnsanlarda yapılan çalışmalar daha sınırlıdır, ancak Karlsson ve arkadaşlarının (41) yaptığı T2DM'li kadınlarda mikrobiyomun kesitsel bir çalışmasında, metformin ile tedavi edilenlerin, tedavi edilmeyenlere kıyasla farklı bir mikrobiyoma sahip olduğu gösterilmiştir. Özellikle, metformin tedavisi alan hastalarda, musini parçalayan *Akkermansia muciniphila* bakteri sayılarında belirgin bir artış saptanmış ve müsin üreten goblet hücrelerinin de bununla bağlantılı olarak arttığı izlenmiştir. Farelerde, *A. muciniphila* ile doğrudan tedavinin, endokannabinoidleri artırarak metabolik bozuklukları iyileştirdiği bildirilmiştir. Endokannabinoidler; muhtemelen inflamasyonu azaltır, bağırsak peptit sekresyonunu değiştirir ve bağırsak mukus bariyerini geliştirirler (32, 42).

Takemori ve arkadaşlarının (30) yaptığı çalışmada; metformin verilen farelerin dışkılarında *Bacteroidetes* şubesinde yer alan türler için olan sinyal seviyesinin arttığı, *Firmicutes* şubesindekiler için önemli ölçüde düştüğü bulunmuştur. Farelerle yapılan deneylerde, ishal önleyici ajanların *Firmicutes* şubesinde yer alan türlerin sayısını arttırdığı gösterilmiştir. Bu sonuç, *Firmicutes* türlerinin sayılarındaki azalmanın metformin kaynaklı ishal için bir risk faktörü olabileceğini, ancak tek faktör olmadığını düşündürmüştür.

Yapılan çalışmalarda; sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında, T2DM'li hastaların, dışkı örneklerinde bazı bakteri türlerinde azalma, bazılarında ise artış saptanmıştır (43, 44). Metformin ile tedavi edilen hastaların mikrobiyota bileşimi de diğer ilaçlarla tedavi edilen diyabetik hastalardan farklılık gösterir (45). Bu hastalarda belirli mikrobiyal türlerin;

1) Short Chain Fatty Acid (SCFA) üreten takson ve türlerin (örn; *Butyrivibrio, Bifidobacterium bifidum* ve *Megasphaera*) genel bir artışı,
2) *Enterobacteriaceae*'nin, özellikle *Escherichia* türlerinin sayılarında artışlar,
3) Düşük *Firmicutes* seviyeleri (*Clostridium, Eubacterium* ve *Intestinibacter* türleri),
3) Artan *Bifidobacterium adolescentis* sayıları,
4) *Fusobacterium nucleatum* azalması,
5) Müsin parçalayan bakteri *A. muciniphila*'nın artışı gibi değişkenlik gösterdiği izlenmiştir (29, 32, 41, 42-46).

Yine başka bir çalışmada, metformin kullanan hastaların dışkısında *Escherichia-Shigella* cinsi üyelerinin 1 günlük ve 7 günlük zaman noktaları arasında hızlı artışı gösterilmiştir. Bu, metforminin doğrudan etkisi olmasa da; metforminin mikrobiyatayı değiştirmesinin bir sonucudur (26).

Bağırsaklarla ilgili bakteri türlerinin in vitro kültürleri ve bağırsak simülatörleri ile yapılan yenilikçi deneyler, metforminin bakteriyel büyüme üzerindeki hem doğrudan hem de dolaylı etkilerini ortaya koymakta ve ilacın bağırsak mikrobiyotasını seçici olarak nasıl şekillendirebileceğini açıklayan potansiyel mekanizmalar sağlamaktadır (44, 46, 47). Örneğin, metforminin *Escherichia* türlerinin sayılarını arttırması dolaylı bir etkidir, ancak *B. adolescentis*'in çoğalmasını doğrudan teşvik edebilir (46). Benzer şekilde, farmakolojik olarak uygun metformin dozları, *F. nucleatum* ve *Clostridium perfringens'*in çoğalması üzerinde inhibe edici bir etki uygular (44, 47).

Metforminin bakteriyel hedefleri hakkında şu anda çok az şey bilinmektedir. Hem aerobik hem de anaerobik koşullarda çoğalan bakterilerin çoğu, hem prokaryotlar

hem de ökaryotlar tarafından eksprese edilen bir çekirdek gen kümesine sahip kompleks I homologları ile, ilkel bir elektron solunum zinciri eksprese ederler. Metforminin kolonda ulaştığı yüksek konsantrasyonlar ve milimolar konsantrasyonlarda izole edilmiş mitokondrilerde kompleks I'i inhibe etme yeteneği göz önüne alındığında, mikrobiyal değişimin metforminin ATP üretimine müdahale etme kapasitesinden etkilendiğini düşünmek mantıklıdır. Alternatif olarak, metforminin konağın fizyolojisini etkileyerek dolaylı olarak mikrobiyotayı değiştirmesi de mümkündür (44, 48).

2.4. Probiyotikler

İnsan bağırsak mikrobiyotası, kommensal bir yaşam formuna sahip bakteri, virus, mantar ve protozoaları içeren 10^{14} mikroorganizmayı kapsar. Dominant bağırsak mikrobiyatası, *Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* şubelerinde yer alan bakteriler tarafından oluşturulur. *Firmicutes* ve *Bacteroidetes*'ler bağırsak mikrobiyotasının %90'ını temsil eder. *Firmicutes* şubesi, *Lactobacillus, Bacillus, Clostridium, Enterococcus* ve *Ruminicoccus* gibi 200'den fazla farklı cinsi içerir. *Clostridium* cinsi, *Firmicutes* şubesinin %95'ini oluşturur. *Bacteroidetes; Bacteroides* ve *Prevotella* gibi baskın cinslerden oluşur. *Actinobacteria* filumu orantılı olarak daha az miktarda bulunur ve esas olarak *Bifidobacterium* cinsi tarafından temsil edilir (49, 50). Distal bağırsaktaki mikroorganizmalar, vitaminlerin ve esansiyel amino asitlerin biyosentezinin yanı sıra ince bağırsak tarafından sindirilmemiş besinlerden önemli metabolik yan ürünlerin üretilmesi yoluyla konakçı sağlığına katkıda bulunur. Bütirat, propiyonat ve asetat gibi SCFA yan ürünleri, bağırsak epitel hücreleri için önemli bir enerji kaynağı görevi görür ve bu şekilde mukozal bariyer güçlendirebilir. Mikrobiyota, toll like receptor (TLR) ekspresyonu, antijen sunan hücreler, T lenfositleri, lenfoid foliküller ve sistemik antikor yanıtı üzerindeki etkileriyle sistemik bağışıklığı etkileyerek lokal bağırsak bağışıklığını doğrudan destekler (49, 51). Farklı hastalık durumlarında bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve rolünü inceleyen çalışmalar, İBH'ler, sedef hastalığı ve atopik dermatit gibi inflamatuar cilt hastalıkları, otoimmün artrit, T2DM, obezite ve ateroskleroz ile tam olarak anlaşılamamış bir ilişkisinin bulunduğunu

göstermiştir. Örneğin, İBS hastaları daha az bakteri çeşitliliğine ve daha düşük *Bacteroides* ve *Firmicutes* sayısına sahip olma eğilimindedir. Butirat ve diğer SCFA'ların bağırsaklarda doğrudan bir antiinflamatuvar etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (52). Farklı bakterilerin göreceli bolluğu, lokal düzenleyici T hücre popülasyonları üzerindeki etkiler yoluyla bağırsak iltihabına ve Crohn hastalığı aktivitesine aracılık edebilir (53). T2DM'li hastaların bağırsak mikrobiyotası, şekerlerin ve dallı zincirli amino asitlerin artmış membran transportunu, ksenobiyotik metabolizmayı ve sülfat azalmasının yanı sıra azalmış bakteriyel kemotaksiyi, bütirat sentezi ve kofaktörler ile vitaminlerin metabolizmasını gösteren diyabetle ilişkili göstergelerle fonksiyonel olarak karakterize edilmiştir (49, 54). Obezite, *Bacteroides/Firmicutes* oranında değişme ve daha fazla *Firmicutes* ile karakterize edilmiştir. Ateroskleroz riski, özellikle proaterojenik bileşik olan trimetilamin-N-oksit üreten kolin ve fosfatidilkolinin artmış metabolizmasına bağlı olarak bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirilmiştir (51). Mikrobiyota disbiyozunun neden olduğu bağırsak ve kan-beyin bariyerinin artan geçirgenliği, Alzheimer hastalığı patogenezine ve diğer nörodejeneratif bozukluklara, özellikle yaşlanmayla ilişkili olanlara aracılık edebilir veya bunları etkileyebilir. Bu gözlemler, mikroorganizmaların insan sağlığındaki önemli rolünü göstermektedir ve değişimlerinin hastalık aktivitesini etkileyebileceğini öne sürmektedir. Özet olarak yaşadığımız yüzyılda, mikroorganizmaların insan sağlığında önemli rolü ve hastalıklara karşı korunmadaki önemi daha iyi anlaşılmıştır ve mikrofloranın desteklenmesi gerektiği görüşü yaygın kabul görmektedir (49-55).

Her insan her gün çoğunluğu bakteri olmak üzere çok sayıda canlı mikroorganizmayı sindirir. Birkaç on yıldır, insan sağlığı üzerindeki yararlı etkileri nedeniyle bazı yiyeceklere probiyotik adı verilen bakteriler eklenmektedir. Food and Agriculture Organization (FAO) ve World Health Organization (WHO) çalışma grubu uzmanları tarafından 2002 yılında belirlenen mevcut tanım, probiyotiklerin, "yeterli miktarlarda uygulandıklarında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan, kesinlikle seçilmiş mikroorganizmaların canlı türleri" olduğunu belirtir (9, 10, 56).

2.4.1. Probiyotiklerin Çeşitli Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

2.4.1.1. Metabolik Hastalıklar

DM'li kişiler ve kontrol denekleri arasında bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki farklılıklar, bağırsak mikrobiyotası bileşiminin; sindirilen gıdaların enerji ekstraksiyonunu, mukozal bağışıklığı, bağırsak geçirgenliği ile geçiş süresini ve sistemik inflamasyonu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu faktörler ayrıca hem T2DM, hem de komplikasyonlarının gelişmesi ve ilerlemesinde tetikleyiciler olarak vurgulanmıştır (19). Probiyotiklerin T2DM'li yetişkin ve çocuk hastalarda etkinliği hakkında yapılan çalışmalar, glukoz ve glikosile edilmiş hemoglobin açlık plazma seviyelerinde önemli bir azalmaya neden olduğu konusunda hemfikirdir. Ancak, kan insülin seviyelerinin düşürülmesi konusunda bir fikir birliği yoktur (57).

Dislipidemili hastalarda probiyotik alımının etkinliği ile ilgili çalışmalarda, total kolesterol ve low density lipoprotein-kolesterol (LDL-K) seviyesini önemli miktarlarda düşürdüğü, high density lipoprotein-kolesterolü (HDL-K) arttırmadığı gösterilmiştir. Diğer türlere göre *Lactobacillus acidophilus*'un bu etkinliğinin daha fazla olduğu tespit edilmiştir (57).

Hipertansiyonlu, özellikle de başlangıç kan basıncı ≥ 130/85 mmHg olan hastalarda, en az 8 hafta süreyle günlük 10^{11} veya daha fazla koloni oluşturan ünite dozunda, birden fazla probiyotik suşun kullanılmasının sistolik ve diyastolik kan basıncında iyileşmeye yol açtığını belirtilmektedir (57).

Probiyotiklerin kilo kontrolündeki etkinliği ile ilgili yayımlanan bir meta-analizde, 8 haftadan daha uzun süre ve birden fazla suş probiyotik kullanımının vücut ağırlığında ve Vücut Kütle İndeksi'nde (VKİ) önemli bir azalmaya yol açabildiği gösterilmiştir (58).

2.4.1.2. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Helicobacter pylori'nin tedavide kullanılan antibiyotiklere direnç geliştirmesi nedeniyle, antibiyotik rejimleriyle birlikte probiyotik kullanımına yönelik ilgi artmaktadır. Probiyotikler, musin üretimini uyarma, bağırsak mukozal bariyerini stabilize etme, antimikrobiyal maddelerin üretimi ve adhezyon reseptörleri için *H. pylori* ile rekabet etme yoluyla bağırsak bariyerini daha güçlü hale getirirler. Probiyotikler, anti-inflamatuar sitokin sekresyonunu düzenleyerek inflamasyonun azalmasına neden olabilirler (59).

İBH'da probiyotik tedavisinin, ülseratif kolitli yetişkin ve pediyatrik hastalarda yararlı bir terapötik seçenek olabileceği, Crohn hastalığı'nda bir etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir (11).

İBS'li yetişkin hastalarda probiyotiklerin etkinliği ile ilgili bir meta-analizde, probiyotik kullanımının ağrı ve ilgili semptomların ciddiyetini azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (12).

Fonksiyonel kabızlığı olan yetişkinlerin dışkı örneklerinde Bifidobakteri ve Laktobasil sayılarının önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Probiyotiklerin kabızlığı olan yetişkin hastalarda etkinliğine dair tek meta-analizde, kullanımlarının bağırsak geçişini, dışkılama sıklığını ve sürekliliğini iyileştirebileceğini göstermektedir; özellikle *Bifidobacterium lactis*'in faydalı etkileri vurgulanmaktadır (60).

Probiyotiklerin pediyatrik hastalarda kullanımlarının antibiyotikle ilişkili ishalin (Aİİ) önlenmesinde orta dereceli bir koruyucu role sahip olabileceğini gösterilmiştir (61). *Clostridium difficile* ile ilişkili ishallerde, *Bacillus clausii* ve *Lactobacillus reuteri; C. difficile*'yi doğrudan inhibe eden bileşikler salgılar. *Clostridium scindens* gibi ikincil safra asitleri üreten organizmalar, *C. difficile* kolonizasyonunu azaltır. *C. difficile* ile ilişkili diyaresi olan yetişkin hastalarda probiyotiklerin etkinliği hakkındaki bir analizde probiyotik kullanımının hastalığın önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (57). Kemoterapi ve radyoterapi alan

hastalarda bağırsak mikrobiyotasının önemli ölçüde değiştiği, bunun da mukozit ve ardından da ishale yol açtığını göstermiştir. Bu ishallerin önlenmesinde probiyotiklerin kullanımlarının herhangi bir yan etkiye neden olmaksızın yararlı bir etkiye sahip olabileceği vurgulanmıştır (62).

2.5. *Bifidobacterium animalis* subspecies *lactis* BB-12

Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* (BB-12), Gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, basil görünümlü, anaerobik bir bakteridir. Meile ve arkadaşları tarafından 1997 yılında sınıflandırılmış, 2004'te *B. animalis* subsp. *lactis* olarak isimlendirilmiştir. BB-12 ticari ürünlerde probiyotik olarak en yaygın kullanılan *Bifidobacterium* türlerinden birisi olup dünya çapında bebek maması, diyet takviyeleri ve fermente süt ürünlerinde bulunmaktadır. Bu tür, fermentasyon aktivitesi, yüksek aerotoleransı, stabilitesi, yüksek asit ve safra toleransı, gıdanın tat ve görünümünü etkilememesi, tüketilene kadar gıdada canlı kalabilmesi nedenleri ile probiyotik olarak kullanım için uygun özelliklere sahiptir (63).

2.5.1. Tür Özellikleri ve Mekanizmaları

2.5.1.1. Patojenlerin İnhibisyonu

BB-12'nin patojen mikroorganizmalar üzerindeki antagonistik etkilerinin araştırıldığı in-vitro çalışmalarda antimikrobiyal madde üreterek ve mukozal yapışma bölgeleri için rekabet ederek; *Bacillus cereus, Bacteroides vulgatus, Enterobacter aerogenes, Staphylococcus aureus, C. difficile, Clostridium histolyticum, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, Pseudomonas aeruginosa, Shigella flexneri, Shigella sonnei* ve *Salmonella typhimurium*'a karşı antagonistik aktivite gösterdiği belirlenmiştir (64, 65).

2.5.1.2. Bariyer Fonksiyonunu Güçlendirme

Mide-bağırsak kanalını döşeyen epitelin sağlam olması ve işlevsel bir mukus tabakasının bulunması mikroorganizmaların vücuda girişini engelleyen önemli faktörlerdir. BB-12 hücreler arasında bağlantı gücünü arttırır ve epitel tabakasının bozulmasına karşı koruma sağlar (63).

2.5.1.3. Bağırsak Mikrobiyotasının Düzenlenmesi

İnsan kalın bağırsağı çok çeşitli bakteriye ev sahipliği yapar ve bağırsak sağlığına olumlu etkileri olan bifidobakteriler ile laktobasiller bu karmaşık ekosistemin önde gelen üyeleridir. Yaşlılık döneminde, bu mikroorganizma sayılarının azalmaya başlamasıyla gastrointestinal sağlık üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğuna inanılan *Clostridium* türleri ve *Enterobacteriaceae* ailesinin üyeleri dahil olmak üzere diğer bakterilerin sayıları artar (49). BB-12 tek başına veya diğer probiyotik ya da bileşenlerle kombine edildiğinde faydalı bakterilerin sayılarını arttırır ve potansiyel patojen bakterileri azaltır. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir doz-yanıt çalışması, dört hafta süreyle BB-12 (8×10^9 veya 38×10^{10} CFU/gün) ve *L. acidophilus*'un (LA-5, 1×10^9 CFU/gün) fermente süt ve yeşil çay ekstresi ile tüketiminin yetişkinlerde başlangıca kıyasla bifidobakteri sayılarını önemli miktarlarda arttırdığı, zararlı mikroorganizmaları azalttığını göstermiştir (66).

2.5.2. Gastrointestinal Etkiler

2.5.2.1. Bağırsak Fonksiyonu

Probiyotikler bağırsak hareketlerini artırarak veya dışkıyı yumuşatarak bağırsak işlevlerini faydalı bir şekilde destekleyebilir. BB-12'nin kabızlığı olan hastalarda dışkılama sıklığını artırdığı tespit edilmiştir (67).

2.5.2.2. Bebek ve Çocuklarda İshal

İshal, bebeklerde morbidite ve mortalitenin ciddi bir nedenidir ve bu nedenle önleyici tedbirler hayati önem taşımaktadır. Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, yatılı kreşler veya koruyucu bakım merkezlerinde yaşayan sekiz aydan küçük 90 sağlıklı bebekte akut ishalin önlenmesinde BB-12 ile desteklenen süt formülünün etkinliğini değerlendirilmiş, ishal insidansı BB-12 alan bebeklerde %28.3, plasebo grubundakilerde %38.6 olarak belirlenmiştir. İshal olasılığı ve ishalli gün sayısı, BB-12 grubunda istatistiksel olarak daha düşük olarak saptanmıştır (13). Çift kör, plasebo kontrollü başka bir çalışmada, hastaneye yatırılan küçük çocuklar, standart bir bebek maması veya bebek mamasının BB-12 ve *Streptococcus thermophilus* TH-4 ile desteklendiği formunu almak üzere randomize edilmiş, ishal açısından günlük olarak değerlendirilmiştir. Dışkı örnekleri *rotavirus* antijeninin yanı sıra diğer virolojik ve bakteriyolojik patojenler açısından test edilmiştir. Çalışmanın sonucunda BB-12 ve *S. thermophilus* TH-4 ile takviye edildiği bebek maması ile beslenen çocuklarda akut ishal ve *rotavirus* bulaşma sıklığının azaldığı gösterilmiştir (68). Bu çalışmalar BB-12'nin bebeklerde ve çocuklarda hem ishal insidansı hem de süresi üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir.

2.5.2.3. Antibiyotikle İlişkili İshal

Antibiyotiklerin yan etkilerinden birisi kusma ve ishale yol açan bağırsak mikrobiyotası üzerinde meydana getirdiği değişikliklerdir. Probiyotiklerin bu gibi yan etkileri azaltabildiği ve ayrıca antibiyotik tedavisinin tamamlanma oranını artırabildiği görülmüştür. Ayrıca probiyotikler antibiyotik tedavisinden sonra iyileşmeyi hızlandırabilir (69).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, yedi günlük bir antibiyotik tedavisi sırasında Aİİ'in önlenmesi üzerinde BB-12 ve LA-5'in etkinliği değerlendirilmiş, hastalar 14 gün süre ile izlenmiştir. 14 günlük tedaviden sonra, probiyotik alan grupta Aİİ insidansı %10.8, plasebo grubunda % 15.6 olarak tespit edilmiş, probiyotik alan grupta ishal süresi (2.32 gün), plasebo grubuna (4.6 gün) göre

önemli ölçüde daha az olduğu saptanmıştır. Plasebo grubunda (% 96), probiyotik alan gruba (%31.6) göre şiddetli ishal insidansı önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, BB-12 ve LA-5'in Aİİ'nin süre ve şiddetini etkili bir şekilde azaltabileceğini göstermektedir (69).

Başka bir çalışmada *H. pylori* ile enfekte hastalar, üçlü antibiyotik tedavisi ve ayrıca probiyotik uygulanan; sadece üçlü antibiyotik tedavisi alan olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir. Hastalara bir hafta boyunca üçlü antibiyotik tedavisi uygulanmış, probiyotik alan gruba ise ek olarak beş hafta süre ile fermente süt içerinde BB-12 ve LA-5 takviyesi verilmiş, dışkı örneklerinde *Bifidobacteria* test edilmiştir. Probiyotik alan grupta yedi günlük tedavinin tamamlanma oranlarının önemli ölçüde yüksek olduğu, kusma, kabızlık, ishal ve metal tadı gibi yaygın yan etkilerin önemli ölçüde azaldığı, *H. pylori* eradikasyon oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak, bu çalışmalar BB-12'nin LA-5 ile kombinasyon halinde Aİİ insidansı ve süresini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermektedir. Ek olarak BB-12 ve LA-5'in, *H. pylori'*yi baskılayabildiği ve *H. pylori* pozitif kişilerde mikrobiyotanın restorasyonunu destekleyebildiği saptanmıştır (70).

Sonuç olarak; metformin kullanan hastaların yaklaşık %30'unda ishal, bulantı, kusma, abdominal kramp, ağızda metalik tat gibi yan etkiler bildirilmiştir. Özellikle önceden gastrointestinal rahatsızlıkları olan hastalarda metformin daha az tolere edilir ve hastaların %5'i şiddetli gastrointestinal semptomlar nedeniyle tedaviyi bırakmaktadır. Kusma, kabızlık, ishal, ağızda metalik tat, şişkinlik gibi semptomlar da probiyotiklerin tedavi alanındadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

'Metformin tedavisine eklenen probiyotik desteğinin; metforminin gastrointestinal yan etkileri ve hasta uyumu üzerine etkisi' isimli çalışmamız prospektif, randomize ve plasebo kontrolü olmayan bir çalışmadır. Çalışmamızın etik kurul onayı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 30.05.2019 tarihli oturumunda, 14/13 karar numarası ile alınmıştır. Çalışmaya alınan tüm olgulara çalışmanın içeriği ile ilgili ayrıntılı açıklama yapılmıştır ve tüm olguların yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

3.1. Çalışmanın Yeri ve Hasta Populasyonu

Çalışmamıza; Mayıs 2019-Haziran 2020 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvuran, yaşları 31-80 arasında (ortalama 50.77±9.85) değişen, T2DM veya prediyabet tanısını yeni almış ve tedavi olarak metformin monoterapisi planlanan 156 hasta dâhil edilmiştir.

3.2. Tanı Kriterleri

T2DM tanısı için, TEMD tanı kriterleri kullanılmıştır. Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin karşılanması ile diyabet tanısı konulmuştur (15):

- APG ≥ 126 mg/dL,
- OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL,
- HbA1c ≥ %6.5
- Hiperglisemiye ait klasik semptomları olan hastada herhangi bir zamanda kan şekerinin ≥ 200 mg/dL

Prediyabet tanısı için ise ADA kriterleri kullanılmıştır. Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin karşılanması ile prediyabet tanısı konulmuştur (14):

- Bozulmuş APG,
- Bozulmuş glukoz toleransı,

- HbA1c'nin %5.7 - %6.4 arasında olması.

3.3. Hastaların Randomizasyonu

156 hastanın 84'ü sadece metformin; 72'si ise metformin tedavisine ek olarak probiyotik tedavisi alacak şekilde randomize edilmiştir. Probiyotik desteği, tedavinin ilk gününden itibaren başlanmış; probiyotik eklenen hastalar; 1 ay süreyle metformin tedavisine ek olarak günde 4.6 mg Bifidobacterim animalis subsp. lactis almıştır. Metformin her iki grupta da literatüre uygun bir şekilde haftalık olarak dozu artırılarak; birinci hafta 1x500 mg, ikinci hafta 2x500 mg, üçüncü hafta 3x500 mg, dördüncü hafta 4x500 mg olarak kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar tedavi gruplarına basit rastgele yöntemle atanmıştır. Her bir tedavi grubu için hasta seçimi için Microsoft Office Excel paket programı ile rastgele sayılar üretilerek bir liste oluşturulmuş ve tedavi gruplarına hastalar bu listeye göre atanmıştır. Tedavi gruplarının dağıtımında hem tedavi sürecinde yer alan personele hem de katılımcılara körleme yapılmıştır.

Çalışmadan, İBS'si olan hastalar, daha önce metformin tedavisine bağlı yan etki gelişmiş olan hastalar, kronik ishali ve kronik dispepsisi olan hastalar veya diyabetik otonom nöropatisi olan hastalar dışlanmıştır.

Hastaların tedavi başlandığı gün ve tedavi başlandıktan sonraki 3. ay kontrollerindeki; HbA1c, HDL-K, LDL-K, APG düzeyleri ve VKİ'leri kaydedilmiştir. Yine tedavi başlandığı gün ve tedavi başlangıcından sonraki 1. hafta, 2. hafta, 3. hafta ve 4. hafta hastaların gastrointestinal semptomları (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, şişkinlik, iştah azalması) ve tat değişikliği, baş ağrısı, baş dönmesi semptomlarının olup olmadığı uluslararası geçerliliği olan Advanced Health Study anketi ile sorgulanmış ve kaydedilmiştir. Belirtilen biyokimyasal ve klinik parametreler sadece metformin kullanan ve metformin+probiyotik alan iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

Hastaların serum APG, HDL-K, LDL-K, HbA1c düzeyleri hastanemiz laboratuvarında çalışılmıştır. Serum APG, HDL-K, LDL-K seviyeleri

spektrofotometrik yöntem ile Beckham Coulter AU5800 otoanalizöründe yine Beckham Coulter (Beckham Coulter Diagnostics, Brea, CA) kitleri kullanılarak ölçülmüştür. Hastaların HbA1c düzeyleri ise The Tosoh G8 analizöründe yüksek performanslı sıvı kromatografisi yöntemi ile ölçülmüştür.

Ankette sorgulanan şikâyetler nedeniyle tedaviye devam edemeyen hastalar, doz atlayan hastalar ve düşük dozlarda metforminle tedaviye devam eden hastalar tedavi uyumsuz olarak kabul edilmiş ve bu hastaların, tedaviye uyumsuzluk nedenleri ve tedavi uyumsuzluklarının başladığı haftalar not edilmiştir. Sadece metformin alan ve metformin+ probiyotik kullanan iki grup arasında hastaların hangi şikâyetlerle ve hangi haftalarda tedaviye uyumsuz oldukları karşılaştırılmıştır.

Sadece metformin kullanan ve metformin+probiyotik alan iki grup arasında başlangıç ve 3. ay biyokimyasal değerleri, VKİ ve kiloları grupların kendi içinde ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Sadece metformin ve metformin+probiyotik kullanan gruplarda şikayetlerin haftalara göre görülme sıklıkları hesaplanmış ve gruplar arasında karşılaştırılmıştır.

Ek tedavi sonucuna göre hasta popülasyonu tedavi uyumlu ve tedavi uyumsuz olarak iki gruba ayrıldı. Tedavi gruplarına göre uyumlu ve uyumsuz hastalar arası biyokimyasal değerler, VKİ ve kilo ile ilgili karşılaştırmalar yapılmıştır.

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, analizler IBM SPSS 23.0 paket programı (IBM Corp., Armonk, NY) ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler n (%) ve ortalama±standart sapma ve medyan (min-maks) değerleri ile sunulmuştur.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Pearson ki-kare testi ve Fisher’s Exact test kullanılmış, ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır. Normallik varsayımının analizinde Shapiro Wilks testi kullanılmıştır.

İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normal dağılıma uymadığı durumda Mann-Whitney U testi, uyduğu durumda ise Student's t testi kullanılmıştır. İlk ve son ölçümler arasındaki farkın analizinde Wilcoxon Signed Rank test yapılmıştır.

Tedavi gruplarında semptomların görülme sıklıklarının haftalık değişiminin incelenmesinde Cochran's Q test kullanılmıştır.

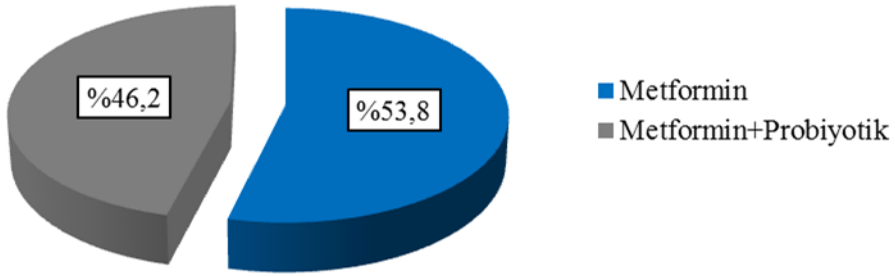
Tedavi amacına yönelik analiz (ITT, intention to treat) ile çalışma gruplarının tedavi sonuçları karşılaştırılmıştır. Metformin+Probiyotik tedavisinin Metformin tedavisine göre klinik üstünlüğünün değerlendirilmesi amacı ile tedavi için gerekli sayı (number needed to treat, NNT) hesaplanmıştır.

0.05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 84 hasta (%53.8) metformin ve 72 hasta (%46.2) Metformin+probiyotik grubunda olmak üzere 156 hasta dahil edilmiştir (Şekil 1).

Şekil 4.1. Hastaların tedavi gruplarına göre dağılımı



Tablo 4.1'de hastaların tüm hastaların demografik özellikleri ve tedavi bulguları gruplara göre karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Toplam 156 hastanın 116'sı (%74.4) kadın ve 40'ı (%25.6) ise erkek olup, bu hastaların yaş ortalamaları 50.77±9.85 yıl (min:31, maks:80) idi. Hastaların %80.8'inde tedavi uyumu sağlanırken %19.2'sinde uyumsuzluk gözlenmiştir. Hastaların tedaviye uyumsuzluk nedenleri arasında şişkinlik (%60) ilk sırada yer almıştır. Tedavi uyumsuzluğu sonucu hastaların büyük bir kısmı (%73) tedaviye başlandıktan sonraki 15-28 gün arasında tedaviye uyum sağlayamamıştır.

Hastaların tedavi gruplarına göre demografik özellikleri ve tedavi bulguları karşılaştırıldığında, tedavi gruplarının yaş ortalamalarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir (p=0.597). Hastaların cinsiyet dağılımları değerlendirildiğinde; Metformin+probiyotik tedavisi alan erkek hasta yüzdesi (%36.1) sadece Metformin tedavisi alanlara göre (%16.7) daha yüksek idi (p=0.006). Metformin tedavisi alan hastaların %28.6'sında tedavi uyumsuzluğu görülürken Metformin+probiyotik tedavisi uygulananların %8.3'ünde uyumsuzluk saptanmış ve sadece metformin alan hastalarda uyumsuzluk oranı istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0.001). Metformin alan ve Metformin+probiyotik kullanan gruplar arasında bulantı ve ishal nedenleri ile tedaviyi bırakma oranlarının istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı görülmüştür. Şişkinlik nedeniyle uyumsuz olan hasta yüzdesi sadece

Metformin alan hastalarda (%19.1), Metformin+probiyotik uygulanan hastalara göre daha yüksek oranda gözlenmiştir (p=0.002). Tedavi gruplarına göre tedaviyi bırakma günleri karşılaştırıldığında hastaların tedaviyi bırakma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Sadece Metformin alan hastalarda 15-21 gün arası (%14,3; p=0,001) ve 22-28 gün arası (%11,9; p=0,002) tedaviye uyumsuz hasta yüzdesi daha yüksek bulunurken, Metformin+Probiyotik grubunda 15-21 gün veya 22-28 gün arası tedaviye uyumsuz hasta saptanmamıştır.

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri ve tedavi bulguları.

	Toplam (n:156)	**Metformin (n:84)**	**Metformin+probiyotik (n:72)**	**P**
Yaş	50.77±9.85 (31-80)	50.38±9.43 (31-68)	51.22±10.37 (32-80)	0.597
Cinsiyet				
Kadın	116 (74.4)	70 (83.3)	46 (63.9)	**0.006**
Erkek	40 (25.6)	14 (16.7)	26 (36.1)	
Tedavi sonucu				
Uyumlu	126 (80.8)	60 (71.4)	66 (91.7)	**0.001**
Uyumsuz	30 (19.2)	24 (28.6)	6 (8.3)	
Uyumsuzluk nedeni				
Bulantı	2 (6.7)	0 (0)	2 (2.8)	0.211
İshal	10 (33.3)	8 (9.5)	2 (2.8)	0.108
Şişkinlik	18 (60)	16 (19.1)	2 (2.8)	**0.002**
Uyumsuzluk günü				
7. gün	6 (20)	2 (2.4)	4 (5.6)	0.416
14. gün	2 (6.7)	0 (0)	2 (2.8)	0.211
21. gün	12 (40)	12 (14.3)	0 (0)	**0.001**
28. gün	10 (33.3)	10 (11.9)	0 (0)	**0.002**

Bulgular ort±SS (min-maks) ve n (%) ile gösterilmiştir. Student's t test, Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test.

Tablo 4.2'de hastaların ilk ve son ölçüm laboratuvar parametrelerine ait tanımlayıcı istatistikler sunulmuş ve tedavi gruplarına göre karşılaştırılmıştır. Tedavi

gruplarına göre hastaların ilk ölçüm HbA1c değerleri arasında anlamlı farklılık görülmemiş, fakat sadece Metformin alan hastaların son ölçüm HbA1c değerlerinin Metformin+probiyotik alan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$). Metformin+probiyotik kullanan hastaların ilk ölçüm APG değerleri sadece Metformin alan hastalara göre daha yüksek gözlenirken ($p=0.039$), grupların son ölçüm APG değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların tedavi gruplarına göre ilk ölçüm ve son ölçüm HDL-K ve LDL-K değerleri açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Metformin+probiyotik alan hastaların ilk ölçüm kiloları sadece Metformin alan hastalara göre daha düşük gözlenirken ($p=0.004$), grupların son ölçüm kiloları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların hem ilk hem de son ölçüm VKİ değerlerinin sadece Metformin alan grupta daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$; $p=0.004$; sırasıyla). Tüm hastaların HbA1c ($p<0.001$), APG ($p=0.032$), kilo ($p<0.001$) ve VKİ değerlerinde ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Sadece Metformin alan hastaların ilk ve son ölçüm APG, HDL-K ve LDL-K değerlerinde anlamlı bir farklılık görülmezken; HbA1c ($p<0.001$), kilo ($p<0.001$) ve VKİ değerlerinde ($p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bir azalma belirlenmiştir. Metformin+probiyotik alan hastaların ilk ve son ölçüm HDL-K, kilo ve VKİ değerlerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiş, HbA1c ($p<0.001$) ve APG ($p=0.003$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve LDL-K değerlerinde ($p=0.007$) ise istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmuştur.

Hastaların ilk ve son ölçüm laboratuvar parametreleri farkları hesaplanarak tedavi gruplarına göre Tablo 4.3'te karşılaştırılmıştır. Metformin+Probiyotik tedavisi alan grupta HbA1c ($p<0.001$) ve APG ($p=0.031$) değerlerindeki azalmanın sadece Metformin uygulanan gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Metformin+Probiyotik tedavisi alan grupta HDL-K değerlerinde azalma, sadece Metformin uygulanan gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar parametreleri.

	Toplam (n:156)	**Metformin (n:84)**	**Metformin+probiyotik (n:72)**	**P**
HbA1c				
1.ölçüm	6.4 (5.5-9.9)	6.4 (5.8-9.9)	6.5 (5.5-7.4)	0.689
2.ölçüm	5.8 (4.9-8.4)	6.1 (5.2-8.4)	5.6 (4.9-8.2)	**<0.001**
p	**<0.001**	**<0.001**	**<0.001**	
APG				
1.ölçüm	107.5 (76-285)	104.5 (76-285)	109 (83-196)	**0.039**
2.ölçüm	107 (68-177)	107 (68-177)	106.5 (82-159)	0.359
p	**0.032**	0.913	**0.003**	
HDL-K				
1.ölçüm	53.5 (26-87)	52.5 (26-69)	53.5 (32-87)	0.513
2.ölçüm	52 (33-85)	54 (33-76)	49.5 (33-85)	0.165
p	0.727	0.092	0.267	
LDL-K				
1.ölçüm	141 (82-249)	152 (97-249)	124.5 (82-236)	0.070
2.ölçüm	152 (86-239)	143 (86-228)	154 (93-239)	0.393
p	0.145	0.577	**0.007**	
Kilo				
1.ölçüm	83.5 (47-132)	85.5 (55-126)	79.5 (47-132)	**0.004**
2.ölçüm	82 (53-127)	83 (53-127)	81.5 (57-127)	0.186
p	**<0.001**	**<0.001**	0.461	
VKİ				
1.ölçüm	31.35 (19.3-48.9)	33.2 (21.5-48.9)	29.4 (19.3-48.3)	**<0.001**
2.ölçüm	30.85 (20.7-48.3)	32.05 (20.7-44)	29.25 (22.2-48.3)	**0.004**
p	**<0.001**	**<0.001**	0.233	

Bulgular medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U testi, Wilcoxon Signed Ranks test.

Metformin+Probiyotik tedavisi alan grupta HDL-K değerlerinde azalma, sadece Metformin alan grupta ise artış olduğu görülmüş, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sadece Metformin alan hastaların LDL-K değerlerindeki artışın Metformin+Probiyotik tedavisi uygulananlara göre daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0.012). Hastaların VKİ değerlerindeki değişim tedavi

gruplarına göre anlamlı farklılık göstermezken, Metformin grubundaki hastaların kilolarındaki azalmanın Metformin+Probiyotik tedavisi alanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (p=0.022).

Tablo 4.3. Tedavi gruplarına göre hastaların laboratuvar parametrelerinin, kilo ve VKİ değerlerinin değişimleri.

	Toplam (n:156)	**Metformin (n:84)**	**Metformin+probiyotik (n:72)**	**P**
HbA1c fark	0.6 (-1.1-1.6)	0.3 (-0.8-1.6)	0.9 (-1.1-1.6)	**<0.001**
APG fark	3 (-40-127)	1 (-40-127)	5 (-20-114)	**0.031**
HDL-K fark	0 (-29-33)	-1.5 (-26-16)	0.5 (-29-33)	0.055
LDL-K fark	-10 (-133-154)	-2 (-109-154)	-12.5 (-133-70)	**0.012**
Kilo fark (%)	2.74 (-78.72-33.33)	3.25 (-47.67-33.33)	1.12 (-78.72-29.55)	**0.022**
VKİ fark (%)	2.54 (-93.26-31.65)	2.79 (-65.41-31.65)	2.15 (-93.26-31.27)	0.292

Bulgular medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U testi.

Tablo 4.4'te dört haftalık süreçte hastalarda tedaviye bağlı gözlenen semptomların haftalık dağılımı verilmiştir. Tedavi öncesi hastalar en sık şişkinlik (%20.5)'inde baş ağrısından (%11.5) yakınmışlardır. Birinci haftada ise şişkinlik (%20.5) ve ishal (%14.1) en sık saptanan semptomlar olmuştur. İkinci haftadan itibaren hastalarda iştah kaybı ile ilgili yakınmanın sonlandığı görülürken, en sık şişkinlik (%19.2), bulantı (%11.5) ve ishal (%11.5) gözlenmiştir. Üçüncü ve dördüncü haftalarda şişkinlik en sık yakınılan şikâyet olarak tespit edilmiştir.

Tablo 4.4. Tüm hastaların semptomlarının haftalık dağılımı.

	Tedavi öncesi	1. hafta	2. hafta	3. hafta	4. hafta
İştah	2 (1.3)	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bulantı	12 (7.7)	18 (11.5)	18 (11.5)	12 (7.7)	10 (6.4)
Kusma	0 (0)	2 (1.3)	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.3)
Tat bozukluğu	4 (2.6)	6 (3.8)	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (1.3)
Baş dönmesi	6 (3.8)	4 (2.6)	8 (5.1)	8 (5.1)	8 (5.1)
Karın ağrısı	4 (2.6)	10 (6.4)	14 (9)	14 (9)	6 (3.8)
Baş ağrısı	18 (11.5)	10 (6.4)	6 (3.8)	6 (3.8)	6 (3.8)
İshal	0 (0)	22 (14.1)	18 (11.5)	14 (9)	4 (2.6)
Şişkinlik	32 (20.5)	32 (20.5)	30 (19.2)	32 (20.5)	26 (16.7)

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir.

Tablo 4.5'te tedavi gruplarına göre hasta semptomlarının haftalık dağılımı karşılaştırılmıştır. Tedavi öncesinde Metformin+probiyotik grubunda bulantı (p=0.007), Metformin grubunda ise baş ağrısı (p=0.030) daha yüksek oranda olduğu görülmektedir. Birinci haftada Metformin+probiyotik grubunda tat alma bozukluğu ve karın ağrısı görülmezken Metformin alanların %7.1'inde tat alama bozukluğu ve %11.9'unda karın ağrısı şikayetleri izlenmiştir (p=0.031; p=0.002; sırasıyla). Sadece Metformin alan hastalarda birinci haftada ishal görülme yüzdesi (%21.4) Metformin+probiyotik alanlara göre (%5.6) daha yüksektir (p=0,.005). İkinci haftada sadece Metformin alan hastalarda karın ağrısı (p=0.012), baş ağrısı (p=0.031), ishal (p=0.002) ve şişkinlik (p=0.001) şikayetleri daha yüksek oranlarda gözlenmiştir. Aynı şekilde, üçüncü haftada da Metformin alan hastalarda karın ağrısı (p<0.001), baş ağrısı (p=0.031), ishal (p<0.001) ve şişkinlik (p<0.001) şikayetlerinin daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir. Dördüncü haftada sadece Metformin alan hastalarda karın ağrısı (p=0.031), baş ağrısı (p=0.031) ve şişkinlik (p=0.010) şikayetleri daha sık görülmüştür. Sadece Metformin alan hastaların iştah, kusma, tat bozukluğu ve baş dönmesi şikayetlerinin haftalık dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmezken, bulantı (p=0.004; Şekil 1), karın ağrısı (p=0.002; Şekil 2), baş ağrısı (p<0.001; Şekil 3), ishal (p<0.001; Şekil 4) ve şişkinlik (p=0.003; Şekil 5) şikayetleri görülen hasta sayısında anlamlı bir azalma görülmüştür. Metformin+Probiyotik alan hastaların iştah, bulantı, kusma, tat bozukluğu, baş dönmesi ve karın ağrısı

şikayetlerinin haftalık dağılımında anlamlı bir değişim izlenmezken baş ağrısı (p=0.003), ishal (p=0.012) ve şişkinlik (p<0.001) şikayetleri görülen hasta oranında anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Tablo 4.6'da hastaların tedavi sonucuna göre genel özellikleri karşılaştırılmış ve tedavi sonucuna göre hastaların yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Metformin+probiyotik kullananlarda tedaviye uyumlu hasta yüzdesi (%52.4) ve sadece Metformin alan grupta ise uyumsuz hasta yüzdesi (%80) daha yüksek bulunmuştur (p=0.001).

Tablo 4.6. Hastaların tedavi sonucuna göre genel özellikleri.

	Uyumlu (n:126)	**Uyumsuz (n:30)**	**P**
Yaş	50.86±9.65 (31-80)	50.4±10.81 (32-68)	0.820
Cinsiyet			
Kadın	92 (73)	24 (80)	0.431
Erkek	34 (27)	6 (20)	
Tedavi grubunu			
Metformin	60 (47.6)	24 (80)	**0.001**
Metformin+probiyotik	66 (52.4)	6 (20)	

Bulgular ort±SS (min-maks) ve n (%) ile gösterilmiştir. Student's t test, Pearson ki-kare test.

Tablo 4.7'de hastaların tedavi sonucuna göre ilk ve son ölçüm laboratuvar parametreleri karşılaştırılmış ve her bir grupta ölçümlerin değişimleri incelenmiştir. Uyumsuz hastalarda ilk ölçüm HbA1c değerleri daha yüksek gözlenirken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, uyumsuz hastaların son ölçüm HbA1c değerlerinin ise tedavi uyumu sağlanan gruba göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p<0.001).

Tablo 4.5. Tedavi gruplarına göre hasta semptomlarının haftalık dağılımı.

	Tedavi öncesi			1.hafta			2.hafta			3.hafta			4.hafta		
	M (n:84)	M+P (n:72)	p	M (n:84)	M+P (n:72)	P	M (n:84)	M+P (n:72)	p	M (n:84)	M+P (n:72)	P	M (n:84)	M+P (n:72)	p
İştah	0 (0)	2 (2.8)	0.211	2 (2.4)	0 (0)	0.500	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
Bulantı	2 (2.4)	10 (13.9)	**0.007**	10 (11.9)	8 (11.1)	0.877	8 (9.5)	10 (13.9)	0.395	6 (7.1)	6 (8.3)	0.781	4 (4.8)	6 (8.3)	0.515
Kusma	0 (0)	0 (0)	-	2 (2.4)	0 (0)	0.500	2 (2.4)	2 (2.8)	0.999	2 (2.4)	0 (0)	0.500	2 (2.4)	0 (0)	0.500
Tat bozukluğu	2 (2.4)	2 (2.8)	0.999	6 (7.1)	0 (0)	**0.031**	4 (4.8)	0 (0)	0.125	4 (4.8)	0 (0)	0.125	2 (2.4)	0 (0)	0.500
Baş dönmesi	4 (4.8)	2 (2.8)	0.687	2 (2.4)	2 (2.8)	0.999	4 (4.8)	4 (5.6)	0.999	4 (4.8)	4 (5.6)	0.999	4 (4.8)	4 (5.6)	0.999
Karın ağrısı	4 (4.8)	0 (0)	0.125	10 (11.9)	0 (0)	**0.002**	12 (14.3)	2 (2.8)	**0.012**	14 (16.7)	0 (0)	**<0.001**	6 (7.1)	0 (0)	**0.031**
Baş ağrısı	14 (16.7)	4 (5.6)	**0.030**	6 (7.1)	4 (5.6)	0.753	6 (7.1)	0 (0)	**0.031**	6 (7.1)	0 (0)	**0.031**	6 (7.1)	0 (0)	**0.031**
İshal	0 (0)	0 (0)	-	18 (21.4)	4 (5.6)	**0.005**	16 (19)	2 (2.8)	**0.002**	14 (16.7)	0 (0)	**<0.001**	4 (4.8)	0 (0)	0.125
Şişkinlik	14 (16.7)	18 (25)	0.199	22 (26.2)	10 (13.9)	0.058	24 (28.6)	6 (8.3)	**0.001**	26 (31)	6 (8.3)	**<0.001**	20 (23.8)	6 (8.3)	**0.010**

Bulgular n (%) ile gösterilmiştir. Pearson ki-kare test, Fisher's Exact test, Cochran's Q test.

Tedaviye uyum gösteren hastaların HbA1c değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülürken ($p<0.001$) uyumsuz hastalardaki azalmanın anlamlı olmadığı saptanmıştır. Hastaların tedavi sonucuna göre ilk ölçüm APG değerleri arasında anlamlı fark bulunmamış, uyumsuz hastaların son ölçüm APG değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.044$). Uyumlu hastaların APG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlenmiş ($p=0.009$), uyumsuz hastalarda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Hastaların tedavi sonucuna göre ilk ve son ölçüm HDL-K ve kilo değerleri açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Tedavi uyumu sağlanan ve sağlanmayan hastalarda HDL-K değerlerindeki değişim anlamlı bulunmamış, tedavi uyumu sağlanan grupta kilonun anlamlı bir şekilde azaldığı tespit edilmiştir ($p<0.001$). Tedavi uyumsuz olan hastaların ilk ölçüm LDL-K değerlerinin uyum sağlanan hastalara göre daha yüksek olduğu görülse de bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Hastaların tedavi sonucuna göre son ölçüm LDL-K değerleri açısından da anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavide uyum sağlanan grubun LDL-K değerlerinde anlamlı artış gözlenirken ($p=0.012$), uyumsuz hastaların LDL-K değerlerinde anlamlı bir değişiklik belirlenmemiştir. Uyumsuz hastaların hem ilk hem de son ölçüm VKİ değerleri daha yüksek gözlenirken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Tedavi uyumu sağlanan hastaların VKİ değerlerinde anlamlı bir azalma izlenmiş ($p<0.001$), uyumsuz hastalarda ise anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Hastaların tedavi sonucuna göre ilk ölçüm ve son ölçüm arasındaki laboratuvar parametreleri, kilo ve VKİ değerlerinin farkları Tablo 4.8'de karşılaştırılmıştır. Tedavi uyumu sağlanan hastaların HbA1c değerlerinde azalma gözlenirken uyumsuz hastalarda artış olduğu tespit edilmiştir ($p<0.001$). Tedavi gruplarına göre hastaların APG, HDL-K, kilo ve VKİ değerlerindeki değişimin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Tablo 4.7. Hastaların tedavi sonucuna göre laboratuvar parametreleri.

	Uyumlu (n:126)	**Uyumsuz (n:30)**	**P**
HbA1c			
1.ölçüm	6.4 (5.5-9.9)	6.6 (5.8-7.4)	0.055
2.ölçüm	5.6 (4.9-8.4)	6.8 (6-8.2)	**<0.001**
p	**<0.001**	0.054	
APG			
1.ölçüm	107 (82-285)	112 (76-150)	0.373
2.ölçüm	105 (68-158)	109 (95-177)	**0.044**
p	**0.009**	0.585	
HDL-K			
1.ölçüm	54 (26-87)	46 (37-66)	0.133
2.ölçüm	53 (33-85)	49 (35-72)	0.117
p	0.533	0.767	
LDL-K			
1.ölçüm	133 (82-249)	166 (100-220)	0.056
2.ölçüm	154 (86-239)	143 (95-228)	0.327
p	**0.012**	0.141	
Kilo			
1.ölçüm	84 (47-132)	83 (70-126)	0.171
2.ölçüm	81 (53-127)	84 (68-105)	0.201
p	**<0.001**	0.394	
VKİ			
1.ölçüm	30.8 (19.3-48.3)	33.1 (26.6-48.9)	0.058
2.ölçüm	30 (20.7-48.3)	33.4 (26.4-44)	0.072
p	**<0.001**	0.387	

Bulgular medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U testi, Wilcoxon Signed Ranks test.

Tablo 4.8. Tedavi sonucuna göre hastaların laboratuvar parametrelerinin, kilo ve VKİ değerlerinin değişimleri.

	Uyumlu (n:126)	**Uyumsuz (n:30)**	**P**
HbA1c fark	0.7 (0-1.6)	-0.1 (-1.1-0.6)	**<0.001**
APG fark	3 (-32-127)	1 (-40-23)	0.131
HDL-K fark	-1 (-29-33)	1 (-26-23)	0.505
LDL-K fark	-12 (-133-154)	5 (-62-85)	**0.014**
Kilo fark (%)	2.83 (-78.72-29.55)	0 (-19.23-33.33)	0.488
VKİ fark (%)	2.56 (-93.26-31.27)	0 (-65.41-31.65)	0.815

Bulgular medyan (min-maks) ile gösterilmiştir. Mann-Whitney U testi.

Çalışmada tedavi için gerekli sayı (TGS, number needed to treat) 4.941 (95% CI: 3.103-12.128) olarak hesaplanmıştır. Buna göre, tedaviye uyumsuz yanıt veren hasta sayısının bir birim azalması için Metformin+Probiyotik tedavisi ile en az 5 hastanın tedavi edilmesi gerekmektedir.

Post-hoc güç analizi sonucunda w=0.327 etki büyüklüğü ve 0.05 alfa için istatistiksel güç %98.3 olarak hesaplanmıştır. Çalışmanın, tedavi gruplarına göre tedavi sonuçlarındaki anlamlı farklılıkları gösterecek kadar yeterli güce sahip olduğu görülmüştür.

4. TARTIŞMA

Bütün kronik hastalıklarda olduğu gibi sık görülen, tedavisi süreklilik gerektiren diyabete, bireyin uyumu önem taşımaktadır. Diyabet tedavisinde amaç hastanın tedaviye uyumunu sağlamak ve böylece hedef HbA1c değerlerine ulaşmayı sağlamaktır. Hastalığa psikososyal uyum; sağlık bakımına uyum, mesleki çevre, ev-aile ilişkileri, geniş aile ilişkisi, sosyal çevre ve psikososyal baskı alanlarını içeren geniş bir alanı kapsamaktadır (4, 14-16).

Tedaviye uyumsuzluğa katkı sağlayan en önemli faktörlerden biri de ilaç uyumunun zayıf olmasıdır. Hem psikososyal nedenler hem de ilaç uyumunun zayıf olması nedeniyle T2DM hastalarının en az %45'i yeterli glisemik kontrol elde edemez. (HbA1c < %7) İlaç uyumu için sorun yaratan en büyük nedenler; algılanan tedavi etkinliği, hipoglisemi riski, tedavinin karmaşıklığı, tedavinin maliyeti, ilaçla ilgili olumsuz inançlar ve tedavi yan etkileridir. Zayıf ilaç uyumu; T2DM hastalarının ayaktan bakımı, acil servis başvuru sayısı, hastaneye yatış ve T2DM komplikasyonlarını yönetme maliyetlerinin artmasına ve aynı zamanda mortalite ve morbiditenin de artmasına neden olur. Metformin ile indüklenen gastrointestinal semptomlarının T2DM hastalarında yaşam kalitesi ve uyum üzerinde zararlı bir etkisi vardır. Gerçek dünya koşullarında, metformin monoterapisine başlanan hastaların üçte biri bir yıl sonra tedaviyi bırakmaktadır. Statinler ve ACE inhibitörleri için bildirilenden daha yüksek intolerans oranları metformin için bildirilmiştir. T2DM hastalarında intolerans ve glisemik kontrol arasındaki ters ilişki, tedaviye uyum ve hastalıkla ilişkili düşük tıbbi maliyetler arasındaki pozitif ilişki ve yüksek düzeyde uyumun tedavi sonucuna ulaşmada muhtemelen etkili olduğu bulguları göz önüne alındığında glisemik kontrol, metforminin kesilmesinden ziyade, tedavinin devam etmesini kolaylaştıran yaklaşımlardan faydalanabilir. Bilindiği gibi metforminin ishal, bulantı, kusma, abdominal kramp gibi yan etkileri, hastaların yaklaşık %30'unda bildirilmektedir. Özellikle önceden gastrointestinal rahatsızlıkları olan hastalarda daha az tolere edilir. Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda hastaların %5'inin şiddetli gastrointestinal semptomlar nedeniyle tedaviyi bıraktığından bahsedilse de son

dönemde yapılan çalışmalar, metformin tedavisine intoleransın %30'a varan bir prevelansa sahip olduğunu göstermektedir (6, 7, 71-73).

Probiyotikler ise yeterli miktarlarda uygulandıklarında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan, kesinlikle seçilmiş mikroorganizmaların canlı türleridir (9, 10). İBH'da probiyotik tedavisinin, ülseratif kolitli yetişkin ve pediyatrik hastalarda yararlı bir terapötik seçenek olabileceği, Crohn hastalığı'nda bir etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir (11). İBS'li yetişkin hastalarda probiyotiklerin etkinliği ile ilgili bir meta-analizde, probiyotik kullanımının ağrı ve ilgili semptomların ciddiyetini azaltmada etkili olduğu bildirilmiştir (12). Ayrıca probiyotiklerin pediyatrik hastalarda kullanımlarının Aİİ'in önlenmesinde orta dereceli bir koruyucu role sahip olabileceğini gösterilmiştir (13).

Çalışmamızda bu verileri göz önüne alarak, özellikle gastrointestinal yan etkileri belirgin olan ve bu nedenle ilaç intoleransı sık olan metformin tedavisi başlanan hastaların bir grubuna probiyotik desteği verdik. Böylece T2DM tedavisinde birinci basamak ilaç olan metformine hasta uyumunun artabileceğini düşündük. Literatürde metformine bağlı yan etkiler, hastaların %30'unda bildirilmiştir, tedavi intoleransı olanlar ise %5'tir. Genel olarak karşılaştığımız makalelerde intolerans tanımı kullanılmış, tedaviyi gastrointestinal şikayetlerine bağlı bırakan hastalar intolerans tanımı içine alınmış ve bu oran %5 olarak saptanmıştır, çalışmamızda ise T2DM tedavisinde daha önemli olduğunu düşündüğümüz tedavi uyumsuzluğu olan hastaları araştırdık. Bu hastalar gastrointestinal şikayetlere bağlı tedaviyi bırakmak dışında doz artımına direnç gösteren ya da takibimiz sırasında gastrointestinal şikayetlere bağlı doz atlayan hastaları da içermekteydi. Çalışmamızda literatür için bu veri çok önemli olup odaklanmamız gereken hasta grubunun sadece %5'lik intoleransı olan hasta grubu değil, tedaviye uyumsuz hasta grubu olduğunu düşünmekteyiz. Son yıllarda yapılan çalışmalarda metformin intoleransının düşünülenden çok daha yüksek olabileceği vurgulanmaktadır. Florez ve arkadaşlarının (73) son yıllarda yaptığı çalışmada, gastrointestinal semptomların metformin kullanan hastalarda %88 civarında görüldüğü ve metformin tedavisine uyumun bulantısı olan hastalarda %44, karın ağrısı olanlarda %39, şişkinliği olanlarda ise %36 civarında azaldığı

saptanmıştır. Biz; çalışmamızda, metformin tedavisi alan hastaların %28.6'sında tedavi uyumsuzluğu saptadık; metformin+probiyotik tedavisi alanların ise %8.3'ünde uyumsuzluk gözledik ve sadece metformin alan hastalarda uyumsuzluk oranını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptadık. Ayrıca tedavi uyumsuz hastaların %80'ini sadece metformin alan hastalar oluşturmaktaydı. Bu bulgular bize metformin tedavisine ek olarak verilen probiyotik desteğinin; metformin tedavisine hasta uyumunu artırabileceğini düşündürmektedir. Literatürde T2DM tedavisi için ilk basamak olan ve kontrendikasyon ve/veya intolerans yok ise her tedavi basamağında yeri olan metformin tedavisine uyumun artmasının ise T2DM kontrolü için en önemli basamaklardan biridir. Metformin tedavisine hasta uyumunun artmasının, T2DM kontrolü, T2DM'e bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması gibi olumlu sonuçlar doğuracaktır.

Metformin ile ilişkili gastrointestinal yan etkiler içerisinde ishal en sık görülen semptomdur ve bunu bulantı izlemektedir. Metformin tedavisinin derhal bırakılmasına neden olan ishal oranları hastaların % 1.2 ile % 5'i arasında değişmektedir ve hastaların metformin kullanmamış olup olmamasına ve kullanılan doza bağlı olabilir (22). Yapılan bir çalışmada gösterilmiştir ki T2DM olan hastalarda diyare nadir değildir, diyabeti olmayan hastalarda görülen oranla aynıdır; ancak metformin ile tedavi edilen (sülfonilüreli veya sülfonilüresiz) diyabetli hastalarda prevalans %20'ye yükselir (74). Florez ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmada ise metformin kullanan anket katılımcılarının yaklaşık %88'i tek veya çoklu gastrointestinal semptomları bildirmiştir. En sık bildirilen gastrointestinal semptomlar ishal (%62.1), mide ekşimesi (%52.1) ve bulantı (%47.4), ardından karın ağrısı (%35.5), şişkinlik (%35.2) ve öğürme (%21.1) olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda; birinci haftada hastaların %11.5'inde bulantı, %6.4'ünde karın ağrısı, %14.1'inde ishal ve %20.5'inde şişkinlik yakınmaları saptadık. İkinci haftadan itibaren, hastaların %11.5'inde bulantı, %9'unda karın ağrısı, %11.5'inde ishal ve %19.2'sinde şişkinlik gözledik. Üçüncü haftada hastaların %7.7'sinde bulantı, %9'unda karın ağrısı, %9'unda ishal ve %20.5'inde şişkinlik yakınmaları oldu. Dördüncü haftada hastaların %6.4'ünde bulantı, %3.8'inde karın ağrısı, %2.6'sında

ishal ve %16.7'sinde şişkinlik yakınmaları gözledik. Hastaların tedavi uyumsuzluk nedenleri incelendiğinde 2 hastada (%6.7) bulantı, 10 hastada (%33.3) ishal ve 18 hastada (%60) şişkinlik nedeni ile uyumsuzluk olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda en sık görülen yan etki şişkinlik, ikinci sırada ise ishaldir. Yan etkiler açısından diğer çalışmalarla bizim çalışmamız arasındaki farklılığın; hasta temel özellikleri (daha önce tedavi görmemiş, diyabetin süresi, genetik faktörler), yan etkiler için yapılan anketlerin farklılığı ve daha önceki metformin deneyimi kaynaklı olabileceğini düşündük. Florez ve arkadaşlarının (73) yaptığı çalışmada, İBS olan hastalar, nöropatisi olan hastalar dışlanmamıştır, biz çalışmamızda irritabl bağırsak semptomu olan ve otonom nöropatisi olan hastaları dışladık. Yine aynı çalışmada hastaların %23'üne doz titrasyonu uygulanmıştır, çalışmamızda ise hastalarımızın hepsine doz titrasyonu yaptık. Dandona ve arkadaşlarının (74) yaptığı çalışmada ise sadece ishal yan etkisi sorgulanmış; diğer gastrointestinal yan etkiler sorgulanmamıştır. Ayrıca diğer çalışmalarla metforminle kombine olarak diğer oral antidiabetiklerin kullanılmış olması, yan etki profilini değiştirebilir. Böyle farklılıkların bizim çalışmamızda ishal olan hastaların yüzdesinin diğer çalışmalara göre daha az olmasının açıklanabileceğini düşündürmektedir.

Nocerino ve arkadaşlarının (75) yaptığı bir çalışmada; değişmiş bağırsak florasına bağlı şişkinlik ve infantil koliği olan bebekler dahil edilmiş, BB-12 infantil koliği olan hastalarda kullanılmış ve çalışmada infantil kolik tedavisinde BB-12'nin etkin olduğunu göstermiştir. Bizim çalışmamızda da şişkinlik şikayeti, probiyotik+metformin alan grupta sadece metformin alan gruba göre daha azdı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca probiyotik alan grupta ilerleyen haftalarda şişkinlik şikayetinin giderek daha azaldığını saptadık. Nocerino ve arkadaşlarının (75) yaptığı çalışmaya benzer şekilde değişmiş bağırsak florası olan bebeklerde şişkinlik ve gaza bağlı infantil kolikte etkili olan BB-12; bizim çalışmamızda da metformin tedavisi ve T2DM'ye bağlı değişmiş bağırsak florası olan hastalarda şişkinlik semptomu üzerine etkili olmuştur.

Chatterjee ve arkadaşlarının (69) yaptığı bir çalışmada, yedi günlük bir antibiyotik tedavisi sırasında Aİİ'in önlenmesi üzerinde BB-12 ve LA-5'in etkinliği

değerlendirilmiş, hastalar 14 gün süre ile izlenmiştir. 14 günlük tedaviden sonra, probiyotik alan grupta Aİİ insidansı %10.8, plasebo grubunda % 15.6 olarak tespit edilmiş, probiyotik alan grupta ishal süresi (2.32 gün), plasebo grubuna (4.6 gün) göre önemli ölçüde daha az olduğu saptanmıştır. Plasebo grubunda (% 96), probiyotik alan gruba (% 31.6) göre şiddetli ishal insidansının önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, BB-12 ve LA-5'in Aİİ'in süre ve şiddetini etkili bir şekilde azaltabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda ishal şikayeti probiyotik alan grupta daha az saptandı. Bu bulgular Chatterjee ve arkadaşlarının (69) yaptığı çalışmaya benzer nitelikteydi. Bizim çalışmamızda da metformine bağlı bozulmuş bağırsak florası olan hastalarda, BB-12 ishal şikayetini azaltmıştır. Bu bulgular da bize metformin kullanımına bağlı özellikle ishal ve şişkinlik şikayeti olan hasta grubunda BB-12 suşunu kullanmanın; semptomları azaltarak, metformin intoleransını azaltabileceğini düşündürmektedir.

Yuxin ve arkadaşlarının (76) yeni diyabet tanısı almış 361 yaşlı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; hastalar rastgele, 1000 mg/gün, 1500 mg/gün, 2000 mg/gün metformin kullanacaklar olmak üzere üç gruba ayrılmış, 12 haftalık tedaviden sonra glisemik kontrol ve gastrointestinal yan etkiler (karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma, şişkinlik ve anoreksi) açısından değerlendirilmiştir. Metformin ile 12 haftalık tedaviden sonra, HbA1c düzeyindeki değişiklik 1000 mg/gün, 1500 mg/gün ve 2000 mg/gün metformin kullanan gruplar için sırasıyla −%0.7, −%0.9 ve −%1.0 olarak tespit edilmiş, doza bağlı olarak etkinin arttığı gözlenmiştir. Metformin ile tedaviden sonra üç grup arasında gastrointestinal yan etkiler açısından anlamlı bir fark saptanmamış, toplamda 62 kişinin (%17.2) metforminin yan etkilerini tolere edemediği ve çoğunun ilk 4 haftada tedaviyi bıraktığı bildirilmiştir.

Ji ve arkadaşları (77), çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü 744 hastanın dahil edildiği 24 haftalık klinik bir çalışmada T2DM'li hastalar 100 mg/gün sitagliptin, 1000 mg/gün metformin, 1700 mg/gün metformin, 100 mg/gün sitagliptin artı 1000 mg/gün metformin, 100 mg/gün sitagliptin artı 1700 mg/gün metformin kullanacaklar ve plasebo gruplarına ayrılmış, sitagliptin ve metformin tedavisinin, monoterapi ve plaseboya kıyasla HbA1c'de klinik olarak anlamlı azalmalar sağladığı

ve gastrointestinal yan etki insidansının en sık diyare olmak üzere yüksek dozlu metformin gruplarında plasebo grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Garber ve arkadaşlarının (78) yaptığı bir başka çalışmada; 451 hasta 11 hafta boyunca plasebo veya 5 doz metformin almak üzere randomize edilmiş. Hastalara günlük metformin dozajları 500, 1000, 1500, 2000 ve 2500 mg olarak ayrılmış. Mevcut çalışmada kullanılan metformin dozajları iyi tolere edilmiş. Bu çalışmada advers olay insidansı ile metformin dozajı arasında fark edilebilir bir ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda; sadece metformin kullanan hastalarda karın ağrısı ve şişkinlik şikayetleri haftalık olarak artış göstermiştir; ama bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Diğer gastrointestinal semptomlardaki değişimler de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamız bu anlamda, önceki çalışmalarla uyumludur. Tedavi sonucu uyumsuz olan hastaların %20'si ilk yedi günde, %6.7'si 8-14 gün arasında, %40'ı 15-21 gün arasında, %33.3'ü de 21-28 gün arasında tedaviye uyum sağlayamamıştır. Tedavi gruplarına göre tedaviye uyumsuzluk günlerini karşılaştırdığımızda gruplara göre hastalarda ilk yedi gün içinde ve 8-14 gün arasında tedaviye uyumsuzluk oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemedik. Sadece Metformin alan hastalarda 15-21 gün arası ve 22-28 gün arası tedaviye uyumsuz hasta yüzdesini daha yüksek bulduk ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Metformin+Probiyotik grubunda 15-21 gün veya 22-28 gün arası tedaviyi sonlandıran hasta saptamadık. Hastalarımızın %73'ünde tedavinin üçüncü haftasından itibaren tedavi uyumsuzluğu oldu ve bu hastaların hepsi metformin alan gruptaydı ve ağırlıklı olarak ishal ve şişkinlik nedeniyle tedaviye uyumsuzlardı. Bu da bize artan metformin dozunun; şişkinlik ve ishal şikayetinin sıklığını anlamlı düzeyde artırmasa bile bu şikayetlerin şiddetini artırarak hastaların tedavi uyumsuzluğuna sebep olduğunu düşündürdü. Probiyotik alan grupta ise üçüncü ve dördüncü haftada bu şikayetler görülmedi ve hastalar artan metformin dozuna daha iyi uyum gösterdi.

Metformin kullanımı ile ortaya çıkan gastrointestinal yan etkilerin mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır. Safra tuzu geri emiliminde azalma, bağırsak

mikrobiyotasında değişiklik, OCT ve serotonin taşıyıcılarda polimorfizm, OCT inhibe edici ilaçlar, yaşlılık, kadın cinsiyet, kronik gastrit ve *H. pylori* enfeksiyonu neden olarak düşünülmektedir. Sağlıklı bireylerle yapılan önceki çalışmalar, metforminin mide boşalmasını değiştirmediğini, ancak mide sekresyonunu ve paradoksal olarak vazoaktif intestinal peptid (VIP) sekresyonunu artırdığını göstermiştir (76). Çeşitli çalışmalar, metforminin çeşitli bağırsak efektörleri ile etkileşimine odaklanmıştır. Metforminin, serotoninerjik denge ve safra asitleri ile etkileşime girebildiği, glukoz yüklemesinden sonra ghrelin salgılanmasını değiştirebildiği ve GLP-1 salgısını uyarabildiği ileri sürülmüştür. Sağlıklı bireylerle yapılan önceki çalışmalar, metforminin mide boşalmasını değiştirmediğini (79) ancak mide sekresyonunu ve paradoksal olarak VIP sekresyonunu artırdığını göstermiştir (80). Dahası, duodenogastrik reflüyü indükleyebilir (79, 81).

Bağırsak mikrobiyotasındaki bozukluklar; yaş, diyet ve yaşam tarzı gibi genetik ve çevresel risk faktörleriyle birlikte hem metformin ile ilişkili gastrointestinal yan etkiler, hem de T2DM için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (82).

Çin ve Avrupa'da metagenom çapında yapılan büyük araştırmalar, obezite ve T2DM ile ilişkili bağırsak mikrobiyal disbiyozunu belgelemiştir. Bu çalışmaların ortak bulgusu, fırsatçı patojenlerde artışla birlikte bütirat üreten mikroorganizmalarda azalma olmasıdır (83, 84). Bu çalışmalar ve Danimarka MetaHIT projesinden elde edilen veriler de bu sonuçları desteklemektedir. T2DM'li hastaları tedavi etmek için en sık uygulanan ilaç olan metforminin, musin parçalayan *A. muciniphila*'nın yanı sıra SCFA üreten mikrobiyotadaki artış yoluyla bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu değiştirdiği ancak son zamanlarda dikkatleri çekmiştir. T2DM'li 199 birey ve diyabeti olmayan 544 kontrol katılımcısının meta-analizi, metforminin bağırsak mikrobiyota bileşimini önemli ölçüde değiştirdiğini doğrulamıştır (44, 83). Mikrobiyota aracılı mekanizmaların metforminin hem terapötik, hem de yan etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Metformin tarafından oluşturulan mikrobiyomdaki değişiklikler, gastrointestinal intoleransından sorumlu olabilir (44). Çalışmamızda eklenen BB-12 desteğinin şişkinlik şikayetini azaltması, bize; BB-12'nin, yukarıda belirtilen

çalışmalardaki gibi metformine bağlı gelişen bağırsak disbiyozisinin önüne geçtiğini düşündürmüştür.

T2DM'nin, bağırsak mikrobiyota homeostazının yeniden sağlanmasıyla önlenebileceği ileri sürülmüştür. Dışkı nakli, prebiyotikler, probiyotikler ve ilaçlar dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyota disbiyozunu tersine çevirmek için çeşitli stratejiler araştırılmıştır. Ek olarak, daha yeni yaklaşımlar, kişisel verilere ve bağırsak mikrobiyota bileşimine dayalı bireysel yemek sonrası glisemik indeksleri tahmin edebilen algoritmalarda olduğu gibi, kişiye özgü bağırsak mikrobiyotası özelliklerinin kişiselleştirilmiş müdahalelere entegrasyonuna işaret etmektedir (85).

Çalışmamızda verilen probiyotik desteği de; metformin intoleransını azaltmasının ötesinde, bağırsak pankreas aksına yaptığı etki ile de glisemik kontrolü iyileştirmiş olabilir.

Metforminin bakteriyel hedefleri hakkında şu anda çok az şey bilinmektedir. Hem aerobik hem de anaerobik koşullarda çoğalan bakterilerin çoğu, hem prokaryotlar hem de ökaryotlar tarafından eksprese edilen bir çekirdek gen kümesine sahip kompleks I homologları ile, ilkel bir elektron solunum zinciri eksprese ederler. Metforminin kolonda ulaştığı yüksek konsantrasyonlar ve milimolar konsantrasyonlarda izole edilmiş mitokondrilerde kompleks I'i inhibe etme yeteneği göz önüne alındığında, mikrobiyal değişimin metforminin ATP üretimine müdahale etme kapasitesinden etkilendiğini düşünmek mantıklıdır. Alternatif olarak, metforminin konağın fizyolojisini etkileyerek dolaylı olarak mikrobiyatayı değiştirmesi de mümkündür (48). Çalışmamızda kullandığımız BB-12 ise bahsedilen mekanizmaların tam aksi yönde etkileri ile ön plana çıkmaktadır.

BB-12'nin patojen mikroorganizmalar üzerindeki antagonistik etkilerinin araştırıldığı in-vitro çalışmalarda antimikrobiyal madde üreterek ve mukozal yapışma bölgeleri için rekabet ederek; *B. cereus, B. vulgatus, E. aerogenes, S. aureus, C. difficile, C. histolyticum, E. coli, L. monocytogenes, P. aeruginosa, S. flexneri, S. sonnei* ve *S. typhimurium*'a karşı antagonistik aktivite gösterdiği belirlenmiştir (52,

63). Metformin kullanan hastalarda bu suşların artış göstererek; ishal ve şişkinliği tetikleyen ana patojenler olması, çalışmamızda verilen BB-12'nin etkinliğini patolofizyolojik olarak açıklayabilir. Probiyotik ürünlerde BB-12, en çok çalışılan Bifidobacterium suşudur. BB-12'nin mükemmel mide asidi ve safra toleransı, safra tuzu hidrolazı salgılayabilme yeteneği ve mukusa güçlü bir şekilde yapışma özellikleri ile tüm değerli probiyotik özelliklere sahiptir. Patojen inhibisyonu, bağırsak bariyeri üzerindeki olumlu etkiler ve immün etkileşimlerin tümü BB-12 için gösterilen mekanizmalardır (63). BB-12 tek başına veya diğer probiyotik ya da bileşenlerle kombinasyonları ile faydalı bakterilerin sayılarını arttırır ve potansiyel patojen bakterileri azaltır. Çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir doz-yanıt çalışması, dört hafta süreyle BB-12 (8×10^9 veya 38×10^{10} CFU/gün) ve *L. acidophilus*'un (LA-5, 1×10^9 CFU/gün) fermente süt ve yeşil çay ekstresi ile tüketiminin yetişkinlerde başlangıca kıyasla bifidobakteri sayılarını önemli miktarlarda arttırdığı, zararlı mikroorganizmaları azalttığını göstermiştir (66).

Burton ve arkadaşlarının (39) T2DM'li 500 mg metformin tedavi dozunu bile tolere edemeyen hastalar üzerinde yaptıkları iki aşamalı çapraz çalışmada, çalışmaya başlamadan önce iki hafta süreyle metformin kullanımı kesilmiş, her çalışma aşamasının ilk haftasında denekler, kahvaltı ve akşam yemeği ile birlikte kendilerine verilen GIMM/plasebo tedavisi ile birlikte 500 mg metformin, iki haftalık bir ilaçtan arınma dönemi sonrası ikinci haftada denekler, birinci ve üçüncü günlük metformin dozları ile birlikte tüketilen GIMM veya plasebo ile 500 mg metformin almışlardır. Çalışmanın sonunda hastaların GIMM ile birlikte metformin ile yapılan tedavinin, plasebo ile kombinasyona kıyasla metforminin gastrointestinal yan etkilerinin önemli ölçüde daha iyi tolere ettiği ve daha düşük APG seviyelerini sağladığı saptanmıştır. Bu nedenle, metforminin mikrobiyomu etkileyebildiği göz önüne alındığında, uygun kullanılan mikrobiyom modülatörlerinin metformin tedavisine uyumu artırması beklenen bir sonuçtur.

Benzer şekilde bizim çalışmamızda; Metformin+Probiyotik alan hastalarda özellikle ishal ve şişkinlik şikayetlerinde anlamlı bir azalma saptadık. Şikayetlerin azalması sebebiyle metformin+probiyotik alan hastalarda tedavi intoleransı oranını

daha az bulduk. Tedaviye uyumsuz saptadığımız hastaların %80'i ise sadece metformin alan gruptaydı. Verilerimiz Burton ve arkadaşlarının (39) yaptığı çalışmayı destekler niteliktedir. Sadece metformin alan T2DM ve prediyabetik hastalarda yan etki insidansının ve intoleransın daha fazla olması; T2DM ve metforminin bağırsak mikrobiyatasını değiştirdiği görüşünü destekler nitelikteydi. Hastalara probiyotik (BB12) eklediğimizde yan etki profili ve metformin intoleransı azaldı. Öncelikli olarak probiyotiklerin bağırsak mikrobiyatasını düzenlemesi, patojen mikroorganizmalarla yarışa girmeleri, immün sistemi aktive etmeleri gibi etkilerinden dolayı; T2DM ve metforminin değişitrdiği bağırsak mikrobiyatası üzerine olumlu etkiler yapmış olabileceğini düşündürmektedir.

Probiyotiklerin mikrobiyal disbiyozisi düzelterek, tedavi uyumunu artırabileceğini gösteren en önemli çalışmalar; *H. pylori* eradikasyonu ile ilgili çalışmalardır. Kullanılan antibiyotikler, bağırsak mikrobiyatasını bozarak (metformin gibi), hastalarda şikayet ve tedaviye uyumsuzluğa yol açmaktadır. Di Pierro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, BB-12 ve *Enterococcus faecium* L3'ün *H. pylori* eradikasyon oranını arttırdığı ve başta ishal olmak üzere yan etkilerin oluşumunu azalttığını gösterilmiştir. Bu iki suşun tedaviden önce ve sonra antibiyotik ve proton pompa inhibitörlerine adjuvan tedavi olarak eklenmesi ile hem bakterinin ortadan kaldırılmasına hem de bağırsak mikrobiyotasını düzelterek yan etkilerin azalmasına katkıda bulunduğu sonucuna varılmıştır (86). Çekin ve arkadaşlarının (87) *H. pylori* enfeksiyonlu ve ardışık *H. pylori* eradikasyon tedavisi alan 159 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri plasebo kontrollü çalışmada ise; hastalar ardışık eradikasyon tedavisinin (ERA) 0. gününden başlayarak, ERA+probiyotik (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* B94), ERA+plasebo ve sadece ERA tedavisi uygulanan hasta gruplarına randomize edilmiş; her tedavi grubunda eradikasyon oranları, hasta uyumu ve eradikasyon tedavisinin yan etkileri kaydedilmiştir. ERA+probiyotik grubunda diğer iki gruba göre eradikasyon oranlarının önemli ölçüde daha yüksek, ishalle ilişkili tedaviye uyumsuzluk oranlarının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak *H. pylori* eradikasyonu sırasında verilen antibiyotiklerin hem yan etkileri hem bağırsak florasını bozabilmeleri nedeniyle tedaviye destek olarak verilen probiyotiklerin *H. pylori* eradikasyon tedavisine uyumu artırdığı gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da

benzer şekilde hem hastalığın kendisi (T2DM), hem de kullandığımız metformin tedavisi bağırsak mikrobiyatasını bozmaktadır ve yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde probiyotik eklediğimiz hastalarda tedaviye uyumun; probiyotiklerin bağırsak mikrobiyatası üzerindeki olumlu etkileri sayesinde arttığını düşünmekteyiz.

Etkili T2DM yönetimi için HbA1c testi, hayati bir adımdır. HbA1c test sıklığı ve takibi; klinik sonuçları iyileştirir, hasta eğitimini ve motivasyonu kolaylaştırır, hastanın yaşam kalitesini iyileştirir, T2DM ve prediyabet erken teşhisinde ve komplikasyonların önlenmesinde önemlidir (88). HbA1c değerlendirmesinin uluslararası uyumlaştırılması ve standardizasyonu ve yerleşik HbA1c hedefleri ve yönergeleri ile HbA1c, diyabetin değerlendirilmesi, teşhisi ve yönetiminde sahip olduğumuz en güçlü testlerden biri haline gelmiştir (89). Ulusal ve uluslararası toplumsal temelli çalışmalar, HbA1c'ye göre diyabet tanısı alan kişilerin, APG veya OGTT ile tanı alan kişilere göre, metabolik açıdan (kilo, bel çevresi, lipid ve kan basıncı yönünden) daha olumsuz durumda olduklarını göstermektedir. TURDEP-II çalışmasında, HbA1c'ye göre 'Yüksek Risk Grubu' (%5.7-6.4; 39-47 mmol/mol) kategorisinde tanımlanmış grubun metabolik risk profili, 'Kombine Glukoz İntoleransı (KGİ = Bozulmuş açlık glukozu + Bozulmuş glukoz toleransı; KGİ = BAG + BGT)' saptanmış grubun risk profiline yakın ölçüde bozulmuş bulunmuştur. Bu durum göz önüne alındığında, HbA1c'nin tanı amaçlı kullanılmasının, komplikasyonlara daha yatkın kişilerin tanınmasında ve tedavi edilmesinde, ayrıca komplikasyonların önlenmesi veya geciktirilmesi açısından da yarar sağlayacağı açıktır (90).

T2DM tedavisinde amacımız glisemik kontrolü sağlamak olup bunun takibini de özellikle HbA1c parametresi ile yapmaktayız. Çalışmamızda; başlangıçta benzer HbA1c değerlerine sahip uyumsuzluğu olan hastaların, son ölçüm HbA1c değerlerinin, tedavi uyumsuzluğu olmayan gruba göre daha yüksek olduğunu belirledik ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Uyumlu hastaların HbA1c değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görürken uyumsuz hastalardaki azalmanın anlamlı olmadığını saptadık. Aynı zamanda probiyotik alan hastalarda istatistiksel olarak daha anlamlı düzeyde HbA1c düşüşü sağlandı. Bu bulgular bize metformin tedavisi alan hastalara eklenen probiyotik desteğinin hem ilaç intolerasını ve hasta

uyumsuzluğunu azaltarak hem de direkt etkiyle HbA1c seviyelerinde anlamlı düşüş sağladığını gösterdi. Diyabet tedavisinin takibi ve yönetiminde en önemli testlerden biri olan HbA1c'de sağlanan düşüş; bize, probiyotik desteğiyle hastaların T2DM regülasyonunun daha iyi olacağını, T2DM'ye bağlı komplikasyonların ve mortalitenin daha az olacağını düşündürmektedir.

Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, değiştirilmiş mikrobiyotanın insülin direncinin ve dolayısıyla T2DM'nin çeşitli mekanizmalarla patogenezine katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur. Bağırsak mikrobiyotası, SCFA'ların - asetat, propiyonat ve bütirat - üretiminin artmasını sağlar. SCFA'lar de novo lipogenez için önemli enerji kaynaklarıdır ve bağırsak enteroendokrin hücrelerindeki free fatty acid receptor (FFAR) - Gpr41 (FFAR3; G-protein-bağlı reseptörler) ve Gpr43 (FFAR2) reseptörleri için ligandlardır. SCFA'lar, bu reseptörleri aktive ederek insülin direncini azaltabilir, pankreas ß hücrelerinin çoğalmasını ve gelişimini teşvik edebilir. İkinci olarak, bağırsak mikrobiyotası tek başına veya SCFA'lar aracılığıyla GLP-1 ve glukagon like peptid-2 (GLP-2) salgılanmasını uyarabilir, böylece insülin ve adiponektin ekspresyonunu artırabilir, artmış insülin duyarlılığını artırabilir ve T2DM ile ilişkili düşük dereceli inflamasyonu azaltabilir. Hayvan çalışmalarından elde edilen veriler, probiyotiklerin yararlı etkilerinin vücut ağırlığını etkileyebileceğini, glikoz ve yağ metabolizmasını etkileyebileceğini, insülin duyarlılığını artırabileceğini ve kronik sistemik inflamasyonu azaltabileceğini ileri sürmektedir. Probiyotikler, hayvan modellerinde obezite ile ilgili bozukluklar üzerinde faydalı etkiye sahiptir. Çok sayıda hayvan verisine rağmen, randomize plasebo kontrollü çalışmalar, probiyotiklerin glisemik kontrol ile ilişkili parametreler üzerinde orta derecede bir etkiye sahip olduğu ve temel olarak *Lactobacillus* ve/veya *Bifidobacterium* suşları için rapor edildiği sonucuna varmıştır. Bununla birlikte, probiyotiklerin insülin direnci üzerindeki etkisi henüz tamamiyle anlaşılamamıştır (91).

Madempudi ve arkadaşları (92); 79 T2DM hastasını (stabil metformin tedavisi alan 18-65 yaş), 12 hafta boyunca günde iki kez çok suşlu bir probiyotik olan UB0316 kapsülleri (*Lactobacillus salivarius, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum,* L. acidophilus, *Bifidobacteium breve* ve *Bacillus coagulans* Unique IS2; 30 milyar CFU

ve frukto-oligosakkarit; 100 mg) veya plasebo (malto-dekstrin) almak üzere rastgele iki gruba ayırmış, süre sonunda hastaları glikolize hemoglobindeki değişiklikler, kan glikoz seviyeleri, insülin, HOMA-IR (insülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi), vücut ağırlığı ve kan lipidleri, yaşam kalitesi açılarından değerlendirmişlerdir. Tedavinin sonunda, UB0316 tedavisi ile; HbA1c'de başlangıca ve plasebo grubuna göre anlamlı azalma gösterirken, plasebo grubunda istatistiki olarak anlamsız bir artış gösterdiği; kan şekeri düzeylerinin başlangıca kıyasla önemli ölçüde düştüğü; HOMA-IR ve insülin seviyelerin azaldığı ancak plasebo grubuyla benzer olduğu; vücut ağırlığını başlangıca anlamsız olarak düşürdüğü ancak gözlemlenen ağırlık azalmasının plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olduğu; başlangıç ve plaseboya göre toplam kolesterol, trigliserid ve LDL düzeylerinde önemsiz azalmaya yol açtığı; HDL seviyelerinin önemsiz bir şekilde arttığı; yaşam kalitesini başlangıç ve plaseboya göre anlamlı derecede arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonunda UB0316, T2DM tedavisinde ilk seçenek olan metformin ile birlikte verilebilen güvenli ve iyi tolere edilen bir probiyotik olarak önerilmiştir.

Çalışmamızda; tüm hastaların tedavi sonu HbA1c değerlerinde anlamlı bir azalma saptadık; sadece Metformin alan hastaların son ölçüm HbA1c değerlerinin Metformin+probiyotik alan hastalara göre daha yüksek olduğunu saptadık. Madempudi ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak hastalarımızın HbA1c değerlerindeki düşüş anlamlıydı. Buradaki düşüşün sebeplerinden biri olarak probiyotiklerin metformin tedavisine uyumu artırması olarak görmekteyiz. Ayrıca probiyotiklerin SCFA yapımını artırıp GLP-1 VE GLP-2 salgısını uyararak insülin duyarlılığını artırdığı düşünülmektedir. Metformin tedavisine probiyotik eklenmesiyle HbA1c'nin daha belirgin düşüşü ise probiyotiklerin bağırsak mikrobiyatası üzerindeki olumlu etkileri sonucu direkt olarak insülin duyarlılığını artırıcı etkilerinden kaynaklanıyor olabilir.

Elde ettiğimiz verilere ek olarak çalışmamızda, konusunda literatürde ilk defa NNT analizi yapıldı. Çalışmamızda tedavi için gerekli sayıyı (TGS, number needed to treat) 4.941 (95% CI: 3.103-12.128) olarak hesapladık. Buna göre, metformin

tedavisine uyumsuz yanıt veren hasta sayısının bir birim azalması için Metformin+Probiyotik tedavisi ile en az 5 hastanın tedavi edilmesi gerekmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı metformin+plasebo kullanan hasta grubunun olmamasıydı. Bu grubun olmaması hastaların verilen probiyotik desteğinden psikolojik olarak etkilenip etkilenmediğini analiz etmemizi engelledi. Bir diğer kısıtlılık ise yaptığımız ankette, hastaların şikayetlerinin şiddeti ve bunun haftalık olarak değişimi sorgulanmadı. Anketimizde hastaların semptom sorgusunun, hastaların geri bildirimine dayalı olması bir handikap gibi görünmekle birlikte; semptom şiddeti sınıflaması yapılması hasta bazlı bu handikapı daha da artırabilirdi. Son olarak çalışmamızda metformin tedavisine probiyotik desteği eklenmesinin maliyet etkin bir yaklaşım olup olmadığı analiz edilmedi. Gelecek çalışmalarda bu noktaya değinilmesi probiyotik desteğinin klinik kullanımdaki yerini daha iyi aydınlatacaktır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak metformin tedavisi, T2DM tedavisinin en önemli basamağıdır ve metformin tedavisinde en önemli sorunumuz gastrointestinal sistem yan etkilerine bağlı hastaların tedaviye uyumsuzluğudur. Çalışmamızda metformin tedavisine eklenen probiyotik desteği hastaların özellikle ishal ve şişkinlik şikayetlerini azaltarak tedaviye uyumlarını artırmıştır. Tedaviye artan uyum ve probiyotiklerin muhtemel bağırsak-pankreas aksı üzerindeki etkileri ile probiyotik desteği alan hastalarda daha iyi glisemik kontrol ve daha iyi HbA1c düşüşü gözlenmiştir. Özetle metformin tedavisine probiyotik desteği eklenen hastalarda yan etkiler azalmış, tedaviye daha iyi uyum sağlanmış ve daha iyi HbA1c düşüşü gözlenmiştir. Yapılan NNT analizi 5 hastaya probiyotik desteği başlamanın, metformin tedavisine uyumsuz bir hastayı tedaviye uyumlu hale getirdiğini göstermiştir. Sonuçlarımızın benzer çalışmalarda sorgulanması ve metaanalizlerle desteklenmesi metformin tedavisine probiyotik desteği eklenmesinin klinik kullanıma girmesi açısından son derece önemlidir.

KAYNAKLAR

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 9thedition 2019. Available athttps://www.idf.org/e-library/epidemiologyresearch/diabetes-atlas.html, cited [25 nov2019])
2. Çetiner Ö, Rakıcıoğlu N. Hiperglisemi, Oksidatif Stres ve Tip 2 Diyabette Oksidatif Stres Belirteçlerinin Tanımlanması. Türk Diyab Obez 2020;1: 60-68. doi: 10.25048/tudod.638744.
3. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Nat Rev Nephrol. 2020;16(7):377-390. doi: 10.1038/s41581-020-0278-5.
4. Zhao R, Lu Z, Yang J, Zhang L, Li Y, Zhang X. Drug Delivery System in the Treatment of Diabetes Mellitus. Front Bioeng Biotechnol. 2020 Jul;8:880. doi: 10.3389/fbioe.2020.00880. eCollection 2020.
5. Schernthaner G, Schernthaner GH. The right place for metformin today. Diabetes Res Clin Pract. 2020;159:107946. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107946.
6. Akhter MS, Uppal P. Toxicity of Metformin and Hypoglycemic Therapies. Adv Chronic Kidney Dis. 2020;27(1):18-30. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.004.
7. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. Diabetes Obes Metab. 2017;19(4):473-481. doi: 10.1111/dom.12854.
8. Saluja M, Pareek KK, Swami YK. Study of Diversity of Metformin Related Gastrointestinal Side Effects. J Assoc Physicians India. 2020;68(8):36-38.
9. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. Nutrients. 2017;9(9):1021. doi: 10.3390/nu9091021.
10. Koçak Y, Fındık A, Çiftçi A. Probiyotikler: Genel Özellikleri ve Güvenilirlikleri. Etlik Vet Mikrobiyol Derg, 2016;27 (2):118-122.
11. Fujiya M, Ueno N, Kohgo Y. Probiotic treatments for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel diseases: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin J Gastroenterol 2014;7:1-13;PMID:26183502; https://doi.org/10.1007/s12328-013-0440-8.
12. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. World J Gastroenterol 2015;21:3072-84; https://doi.org/10.3748/wjg.v21. i10.3072.
13. Chouraqui JP, Van Egroo LD, Fichot MC. Acidified milk formula supplemented with bifidobacterium lactis: impact on infant diarrhea in residential care settings. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;38(3):288-92. doi: 10.1097/00005176-200403000-00011.
14. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2013;36(Supplement 1): S67-S74.
15. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 14. baskı, Ankara, 2020, s15-149.
16. American Diabetes Association. Diabetes Care 2020;43(Supplement 1): S98-S110. Aviable from https://care.diabetesjournals.org/

17. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet. 2012;379(9833):2279-90. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60283-9.
18. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes 2019 American Diabetes Association. Diabetes Care 2019;42(Supplement 1): S13-S28.
19. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. World J Diabetes. 2015; 6(2):296-303. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.296.
20. Hostalek U, Gwilt M, Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. Drugs. 2015;75(10):1071-94. doi: 10.1007/s40265-015-0416-8.
21. Bailey CJ. Metformin: historical overview. Diabetologia. 2017 Sep;60(9):1566-1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z.
22. Wróbel MP, Marek B, Kajdaniuk D, Rokicka D, Szymborska-Kajanek A, Strojek K. Metformin-a new old drug. Endokrynol Pol. 2017;68(4):482-496. doi: 10.5603/EP.2017.0050.
23. Wexler DJ. Metformin in the treatment of adults with type 2 diabetes mellitus; Available at: https://www-uptodate-com. 2019. Accessed July 5, 2019.
24. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia. 2017;60(9):1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
25. Coll AP, Chen M, Taskar P, Rimmington D, Patel S, Tadross JA, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. Nature. 2020;578(7795):444-448. doi: 10.1038/s41586-019-1911-y.
26. Elbere I, Kalnina I, Silamikelis I, Konrade I, Zaharenko L, Sekace K, et al. Association of metformin administration with gut microbiome dysbiosis in healthy volunteers. PLoS One. 2018;13(9):e0204317. doi: 10.1371/journal.pone.0204317.
27. DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, Bicsak TA. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. Metabolism. 2016;65(2):20-9. doi: 10.1016/j.metabol.2015.10.014.
28. Tucker GT, Casey C, Phillips PJ, Connor H, Ward JD, Woods HF, et al. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. Clin. Pharmacol. 1981;12:235-46.
29. Ahmed MA, Muntingh G, Rheeder P. Vitamin B12 deficiency in metformin-treated type-2 diabetes patients, prevalence and association with peripheral neuropathy. BMC Pharmacol Toxicol. 2016;17(1):44. doi: 10.1186/s40360-016-0088-3.
30. Takemori H, Hamamoto A, Isogawa K, Ito M, Takagi M, Morino H, et al. Mouse model of metformin-induced diarrhea. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1):e000898. doi: 10.1136/bmjdrc-2019-000898.
31. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H_2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. Adv Nutr. 2018 Jul 1;9(4):511S-518S. doi: 10.1093/advances/nmy023.
32. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. Diabetologia. 2016;59(3):426-35. doi: 10.1007/s00125-015-3844-9.

33. Wilcock C, Bailey CJ. Accumulation of metformin by tissues of the normal and diabetic mouse. Xenobiotica. 1994;24(1):49-57. doi: 10.3109/00498259409043220.
34. Bailey CJ, Wilcock C, Scarpello JH. Metformin and the intestine. Diabetologia. 2008;51(8):1552-3. doi: 10.1007/s00125-008-1053-5.
35. Koehler MR, Wissinger B, Gorboulev V, Koepsell H, Schmid M. The two human organic cation transporter genes SLC22A1 and SLC22A2 are located on chromosome 6q26. Cytogenet Cell Genet. 1997;79(3-4):198-200. doi: 10.1159/000134720.
36. Nigam SK. The SLC22 Transporter Family: A Paradigm for the Impact of Drug Transporters on Metabolic Pathways, Signaling, and Disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2018;58:663-687. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052713.
37. Dujic T, Zhou K, Donnelly LA, Tavendale R, Palmer CN, Pearson ER. Association of Organic Cation Transporter 1 With Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: A GoDARTS Study. Diabetes. 201;64(5):1786-93. doi: 10.2337/db14-1388.
38. Cubeddu LX, Bönisch H, Göthert M, Molderings G, Racké K, Ramadori G, et al. Effects of metformin on intestinal 5-hydroxytryptamine (5-HT) release and on 5-HT3 receptors. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2000;361(1):85-91. doi: 10.1007/s002109900152.
39. Burton JH, Johnson M, Johnson J, Hsia DS, Greenway FL, Heiman ML. Addition of a Gastrointestinal Microbiome Modulator to Metformin Improves Metformin Tolerance and Fasting Glucose Levels. J Diabetes Sci Technol. 2015;9(4):808-14. doi: 10.1177/1932296815577425.
40. Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota. Appl Environ Microbiol. 2014;80(19):5935-43. doi: 10.1128/AEM.01357-14.
41. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. Nature. 2013;498(7452):99-103. doi: 10.1038/nature12198.
42. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(22):9066-71. doi: 10.1073/pnas.1219451110.
43. Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, et al. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. PLoS One. 2010;5(2):e9085. doi: 10.1371/journal.pone.0009085.
44. Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, Falony G, Le Chatelier E, Sunagawa S, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. Nature. 2015;528(7581):262-266. doi: 10.1038/nature15766.
45. Prattichizzo F, Giuliani A, Mensà E, Sabbatinelli J, De Nigris V, Rippo MR, et al. Pleiotropic effects of metformin: Shaping the microbiome to manage type 2 diabetes and postpone ageing. Ageing Res Rev. 2018;48:87-98. doi: 10.1016/j.arr.2018.10.003.
46. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, Khan MT, Caesar R, Mannerås-Holm L, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. Nat Med. 2017;23(7):850-858. doi: 10.1038/nm.4345.

47. Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, Zeller G, Telzerow A, Anderson EE, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria. Nature. 2018;555(7698):623-628. doi: 10.1038/nature25979.
48. Hunter RW, Hughey CC, Lantier L, Sundelin EI, Peggie M, Zeqiraj E, et al. Metformin reduces liver glucose production by inhibition of fructose-1-6-bisphosphatase. Nat Med. 2018;24(9):1395-1406. doi: 10.1038/s41591-018-0159-7.
49. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. J Transl Med. 2017;15(1):73. doi: 10.1186/s12967-017-1175-y.
50. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano GAD, Gasbarrini A, et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. Microorganisms. 2019;7(1):14. doi: 10.3390/microorganisms7010014.
51. Takiishi T, Fenero CIM, Câmara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. Tissue Barriers. 2017;5(4):e1373208. doi: 10.1080/21688370.2017.1373208.
52. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotoner C, Pascua-García R, Santos J. A Review of Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Future in Therapies. Adv Ther. 2018;35(3):289-310. doi: 10.1007/s12325-018-0673-5.
53. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2014;20(1):6-21. doi: 10.3748/wjg.v20.i1.6.
54. Bordalo Tonucci L, Dos Santos KM, De Luces Fortes Ferreira CL, Ribeiro SM, De Oliveira LL, Martino HS. Gut microbiota and probiotics: Focus on diabetes mellitus. Crit Rev Food Sci Nutr. 2017;57(11):2296-2309. doi: 10.1080/10408398.2014.934438.
55. Hu X, Wang T, Jin F. Alzheimer's disease and gut microbiota. Sci China Life Sci. 2016;59(10):1006-1023. doi: 10.1007/s11427-016-5083-9.
56. Zhang CX, Wang HY, Chen TX. Interactions between Intestinal Microflora/Probiotics and the Immune System. Biomed Res Int. 2019;20;2019:6764919. doi: 10.1155/2019/6764919.
57. Rondanelli M, Faliva MA, Perna S, Giacosa A, Peroni G, Castellazzi AM. Using probiotics in clinical practice: Where are we now? A review of existing meta-analyses. Gut Microbes. 2017;8(6):521-543. doi: 10.1080/19490976.2017.1345414.
58. Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on body weight and body-mass index: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Food Sci Nutr 2015;67:571-80; https://doi.org/10.1080/ 09637486.2016.1181156.
59. Song H, Zhou L, Liu D, Ge L, Li Y. Probiotic effect on Helicobacter pylori attachment and inhibition of inflammation in human gastric epithelial cells. Exp Ther Med. 2019;18(3):1551-1562. doi: 10.3892/etm.2019.7742.
60. Dimidi E, Christodoulides S, Fragkos KC, Scott SM, Whelan K. The effect of probiotics on functional constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr 2014;100:1075-84; https://doi.org/10.3945/ajcn.114.089151.

61. Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD004827. doi: 10.1002/14651858.CD004827.pub5.
62. Wang YH, Yao N, Wei KK, Jiang L, Hanif S, Wang ZX, et al. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur J Clin Nutr. 2016;70(11):1246-1253. doi: 10.1038/ejcn.2016.102.
63. Jungersen M, Wind A, Johansen E, Christensen JE, Stuer-Lauridsen B, Eskesen D. The Science behind the Probiotic Strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12(®). Microorganisms. 2014;2(2):92-110. doi: 10.3390/microorganisms2020092.
64. Martins FS, Silva AA, Vieira AT, Barbosa FH, Arantes RM, Teixeira MM, Nicoli JR. Comparative study of *Bifidobacterium animalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus casei* and *Saccharomyces boulardii* probiotic properties. Arch Microbiol. 2009;191(8):623-30. doi: 10.1007/s00203-009-0491-x.
65. Collado MC, Meriluoto J, Salminen S. Role of commercial probiotic strains against human pathogen adhesion to intestinal mucus. Lett Appl Microbiol. 2007;45(4):454-60. doi: 10.1111/j.1472-765X.2007.02212.x.
66. Savard P, Lamarche B, Paradis ME, Thiboutot H, Laurin É, Roy D. Impact of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 and, *Lactobacillus acidophilus* LA-5-containing yoghurt, on fecal bacterial counts of healthy adults. Int J Food Microbiol. 2011;149(1):50-7. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.12.026.
67. Malpeli A, González S, Vicentin D, Apás A, González HF. Randomised, double-blind and placebo-controlled study of the effect of a synbiotic dairy product on orocecal transit time in healthy adult women. Nutr Hosp. 2012;27(4):1314-9. doi: 10.3305/nh.2012.27.4.5770.
68. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. Lancet. 1994;344(8929):1046-9. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91708-6.
69. Chatterjee S, Kar P, Das T, Ray S, Gangulyt S, Rajendiran C, et al. Randomised placebo-controlled double blind multicentric trial on efficacy and safety of *Lactobacillus acidophilus* LA-5 and *Bifidobacterium* BB-12 for prevention of antibiotic-associated diarrhoea. J Assoc Physicians India. 2013;61(10):708-12.
70. Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, Wu HW, Chen JH, Lin YS, et al. Impact of supplement with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment Pharmacol Ther. 2002;16(9):1669-75. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01335.x.
71. Polonsky W, Henry R. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. Patient Prefer Adherence. 2016;10:1299-1307, https://doi.org/10.2147/PPA.S106821.
72. Davidson MB, Peters AL. An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Am J Med. 1997 Jan;102(1):99-110. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00353-1.

73. Florez H, Luo J, Castillo-Florez S, Mitsi G, Hanna J, Tamariz L, Palacio A, Nagendran S, Hagan M. Impact of metformin-induced gastrointestinal symptoms on quality of life and adherence in patients with type 2 diabetes. Postgrad Med. 2010;122(2):112-20. doi: 10.3810/pgm.2010.03.2128.
74. Dandona P, Fonseca V, Mier A, Beckett AG. Diarrhea and metformin in a diabetic clinic. Diabetes Care. 1983 Sep-Oct;6(5):472-4. doi: 10.2337/diacare.6.5.472.
75. Nocerino R, De Filippis F, Cecere G, Marino A, Micillo M, Di Scala C, et al. The therapeutic efficacy of Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12® in infant colic: A randomised, double blind, placebo-controlled trial. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(1):110-120. doi: 10.1111/apt.15561.
76. Yuxin H, Cuiping J, Wen T, Jieyuzhen Q, Xiaoming T, Qin G, et al. Comparison of gastrointestinal adverse events with different doses of metformin in the treatment of elderly people with type 2 diabetes. J Clin Pharm Ther. 2020;45(3):470-476. doi: 10.1111/jcpt.13087.
77. Ji L, Han P, Wang X, Liu J, Zheng S, Jou YM, et al. Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Investig. 2016;7(5):727-36. doi: 10.1111/jdi.12511.
78. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. Am J Med. 1997;103(6):491-7. doi: 10.1016/s0002-9343(97)00254-4.
79. Vidon N, Chaussade S, Noel M, Franchisseur C, Huchet B, Bernier JJ. Metformin in the digestive tract. Diabetes Res Clin Pract. 1988;4(3):223-9. doi: 10.1016/s0168-8227(88)80022-6.
80. Molloy AM, Ardill J, Tomkin GH. The effect of metformin treatment on gastric acid secretion and gastrointestinal hormone levels in normal subjects. Diabetologia. 1980;19(2):93-6. doi: 10.1007/BF00421851.
81. Kusaka I, Nagasaka S, Horie H, Ishibashi S. Metformin, but not pioglitazone, decreases postchallenge plasma ghrelin levels in type 2 diabetic patients: a possible role in weight stability? Diabetes Obes Metab. 2008;10(11):1039-46. doi: 10.1111/j.1463-1326.2008.00857.x.
82. Rosario D, Benfeitas R, Bidkhori G, Zhang C, Uhlen M, Shoaie S, et al. Understanding the Representative Gut Microbiota Dysbiosis in Metformin-Treated Type 2 Diabetes Patients Using Genome-Scale Metabolic Modeling. Front Physiol. 2018;9:775. doi: 10.3389/fphys.2018.00775. eCollection 2018.
83. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et. al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature. 2012;490(7418):55-60. doi: 10.1038/nature11450.
84. Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. Gut. 2014;63(9):1513-21. doi: 10.1136/gutjnl-2014-306928.
85. Caesar R. Pharmacologic and Nonpharmacologic Therapies for the Gut Microbiota in Type 2 Diabetes. Can J Diabetes. 2019;43(3):224-231. doi: 10.1016/j.jcjd.2019.01.007.
86. Di Pierro F, Bertuccioli A, Saponara M, Ivaldi L. Impact of a two-bacterial-strain formula, containing Bifidobacterium animalis lactis BB-12 and Enterococcus faecium L3, administered

before and after therapy for Helicobacter pylori eradication. Minerva Gastroenterol Dietol. 2020;66(2):117-123. doi: 10.23736/S1121-421X.19.02651-5.

87. Çekin AH, Şahintürk Y, Akbay Harmandar F, Uyar S, Yolcular BO, Çekin Y. Use of probiotics as an adjuvant to sequential H. pylori eradication therapy: impact on eradication rates, treatment resistance, treatment-related side effects, and patient compliance. Turk J Gastroenterol. 2017 Jan;28(1):3-11. doi: 10.5152/tjg.2016.0278.
88. Schnell O, Crocker JB, Weng J. Impact of HbA1c Testing at Point of Care on Diabetes Management. J Diabetes Sci Technol. 2017 May;11(3):611-617. doi: 10.1177/1932296816678263.
89. Lau CS, Aw TC. HbA1c in the diagnosis and management of diabetes mellitus: an update. Diabetes Updates. January 2020. Doi: 10.15761/DU.1000137.
90. Satman İ, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II. (TURDEP II) 2011.
91. Kobyliak N, Falalyeyeva T, Mykhalchyshyn G, Kyriienko D, Komissarenko I. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial. Diabetes Metab Syndr. 2018;12(5):617-624. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.015.
92. Madempudi RS, Ahire JJ, Neelamraju J, Tripathi A, Nanal S. Efficacy of UB0316, a multi-strain probiotic formulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A double blind, randomized, placebo controlled study. PLoS One. 2019;14(11):e0225168. doi: 10.1371/journal.pone.0225168. eCollection 2019.

EK-1

ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

I-Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı: Kübra ŞAHİN

Doğum Yeri ve Tarihi: Erzurum, 27/05/1991

Uyruğu: Türk

Medeni Durumu: Bekar

Yabancı Dil Bilgisi: İngilizce

Görev Yeri: SUAM Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dahiliye Kliniği

E-Posta: kubra_efl25@hotmail.com

Telefon: 05383326463

II- Eğitim Bilgileri

Mezun Olduğu İlköğretim: Erzurum Özel Güneş İlköğretim Okulu

Mezun Olduğu Ortaöğretim: Erzurum İbrahim Hakkı Fen Lisesi

Mezun Olduğu Üniversite/Fakülte: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

EK-2

ANTALYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

METFORMİN + PROBİYOTİK TEDAVİSİ ARAŞTIRMA FORMU

ADI SOYADI :

PROTOKOL NUMARASI :

YAŞI :

TELEFON NUMARASI :

TEDAVİ BAŞLANGIÇ TARİHİ :

KONTROL TARİHİ :

TEDAVİ GRUBU : (1) (2)

TEDAVİ SONUCU :

	BAŞLANGIÇ	**3. AY**
HbA1c		
AKŞ		
LDL		
HDL		
KİLO		
BMI		

EK-3

TEDAVİ KOMPLİKASYON SORGUSU

	0. GÜN		1. HAFTA		2. HAFTA		3. HAFTA		4. HAFTA	
	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK	VAR	YOK
BULANTI										
KUSMA										
TAT DEĞİŞİKLİĞİ										
BAŞ DÖNMESİ										
İSHAL										
KARIN AĞRISI										
BAŞ AĞRISI										
ŞİŞKİNLİK										
İŞTAH AZALMASI										