

Diyetin Mikrobiyotaya Etkisi ve Obeziteye Yansımaları

Merve Deniz Demirel¹, Efsun Karabudak²

¹Mamak Toplum Sağlığı Merkezi, Obezite Birimi, Ankara, Türkiye
²Gazi Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Merve Deniz Demirel, Dyt.
Efsun Karabudak, Prof. Dr.

İletişim:

Dyt. Merve Deniz Demirel
Mamak Toplum Sağlığı Merkezi, Obezite Birimi,
Ankara, Türkiye
Tel: +90 505 808 34 07
E-Posta: mervedenizdemirel@gmail.com

Gönderilme Tarihi : 31 Ocak 2017
Revizyon Tarihi : 22 Mart 2017
Kabul Tarihi : 27 Mart 2017

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre 1980 yılından bu yana iki kat artış gösteren obezite birçok sağlık sorununun gelişimine neden olmaktadır. Multifaktöriyel bir gelişimi olan obezite, temel olarak enerji alımının artması ve harcamanın azalmasının sonucunda ortaya çıkmaktadır. Enerji dengesinde önemli bir rol oynayan ve obezitenin oluşumunda etkisi olduğu düşünülen bir etmende bağırsak mikrobiyotasıdır. Beslenme alışkanlıklarının bağırsak mikrobiyotasını etkilediğini ve bağırsak mikrobiyomunun vücut ağırlığı üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının enerji ekstraksiyonunu artırıp, immün sistem modülasyonunu ve lipid metabolizmasını değiştirerek konakçı metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir. İnsan metabolizması üzerinde bu denli etkileri olan bağırsak mikrobiyotasının obezite ile ilişkisi üzerine yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının obezitenin önlenmesi ve tedavisinde etkili olabileceğini göstermektedir. Bu konunun önemini ileri dönemlerde daha iyi anlaşılması için yapılan çalışmaların artması henüz tam olarak aydınlatılmayan konulara ışık tutması açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: Obezite, bağırsak mikrobiyotası, beslenme, ağırlık kaybı

THE EFFECT OF DIET ON THE MICROBIOTA AND ITS REFLECTIONS ON OBESITY

ABSTRACT

Obesity which has increased by two folds since 1980 according to the data from the World Health Organization (WHO) leads to the development of many health problems. Obesity is a multifactorial disease, and fundamentally it develops due to increased energy intake and the reduction of energy expenditure in proportion to intake. One other factor that has an important role in energy balancing that is implicated in the development of obesity is the intestinal microbiota. It is being (It has been) reported that eating habits affect the intestinal microbiota and the intestinal microbiota affects the body weight. It is believed that the intestinal microbiota enhances energy extraction and affects the host metabolism by changing the modulation of the immune system and the lipid metabolism. Studies that are researching the relationship between obesity and the intestinal microbiota, which has such a great effect on the human metabolism, support the evidence (idea) that the intestinal microbiota could be effective in the prevention and treatment of obesity. Increasing the number of studies in this area is important to acquire a deeper understanding of this subject and to shed light on aspects still uncovered.

Keywords: Obesity, intestinal microbiota, nutrition, weight loss

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 1980 yılından günümüze obezite iki katından daha fazla artış göstermiştir. İki bin on dördünlüde 18 yaş üstü 1,9 milyar kilolu, 600 milyondan fazla ise obez kişiye ulaşılmıştır. On sekiz yaş ve üstü bireylerin %39'u fazla kilolu iken, %13'ü ise obezdir (1). Multifaktöriyel bir gelişimi olan obezitenin oluşumunda etkisi olduğu düşünülen bir etmende kompleks mekanizmalar aracılığı ile enerji dengesinde rol oynayan mikrobiyotadır.

Bir ortamdaki mikroorganizmaların tamamına mikrobiyota veya mikroflora, bir mikrobiyotadaki tüm mikroorganizmaların toplam genomları da mikrobiyom olarak adlandırılmaktadır. Doğumdan önce steril olan insan fetüsü normal doğum sırasında vajinal kanaldan geçerken bakteriler ile kolonize olur ve daha sonra çevre ve diyet içeriğinden etkilenerek değişmektedir (2). Yaşam boyunca sürekli değişim halinde olan mikrobiyotada yaşlanma devam ettikçe sindirim sistemi değişikliklerinin de etkisi ile hem bakteri sayısında hem de çeşitliliğinde belirgin azalmalar görülmektedir (3). Yetişkin bir kişinin mikrobiyotası %90 mikrobiyal ve %10 insan hücrelerinin birleşiminden oluşur ve yaklaşık 10^{14} mikrobiyal hücreyi barındırmaktadır. Genel olarak 1500 mikrobiyal tür bulunmakta ve her birey içindeki tür sayısı yaklaşık 160 civarındadır (4). Sağlıklı bireylerin bağırsak mikrobiyotası *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia* ve *Fusobacteria* olarak bakteriyel kümelerle ayrılabilir ve bağırsak mikrobiyotasının %90'ını *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* oluşturmaktadır (5).

İnsan bağırsak mikrobiyotasındaki mikroorganizmaların immün sistem gelişimine, gastrointestinal epitelin matürasyonuna, ksenobiyotik ve ilaç metabolizmasına etkisi bulunmakla birlikte hormonal etkileri de bulunmaktadır (6). Bağırsak mikrobiyotasının önemli metabolik fonksiyonları arasında; diyet toksinlerinin yıkımı, karsinogenez, mikro besin öğelerinin sentezi, sindirilemeyen besinlerin fermentasyonu, bazı elektrolitlerin ve eser minerallerin emilimine yardımcı olma, kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) üretimi yoluyla enterosit ve kolonositlerin büyümesini ve farklılaşmasını sağlama etkileri vardır (7–9). Obezite ile ilişkilendirilebilecek metabolik aktiviteleri arasında ise sindirilen besin öğesi olan ve olmayan maddelerin enerji ekstrasyonunun kolaylaştırılması, konak adipozitinde daha sonra kullanılmak üzere enerjinin depolanmasına yardımcı olma, mikrobiyal büyüme ve proliferasyon için besinlerin ve enerjinin sağlanması yer almaktadır (10).

Bu derleme yazı da obezitenin bağırsak mikrobiyotası ve mikrobiyotanın vücut ağırlığı üzerine etkisi, vücut ağırlık kaybına mikrobiyotanın cevabı ile obez ve zayıf bireylerin mikrobiyotaları arasındaki farklılıkların incelenmesi ve tartışılması amaçlanmıştır.

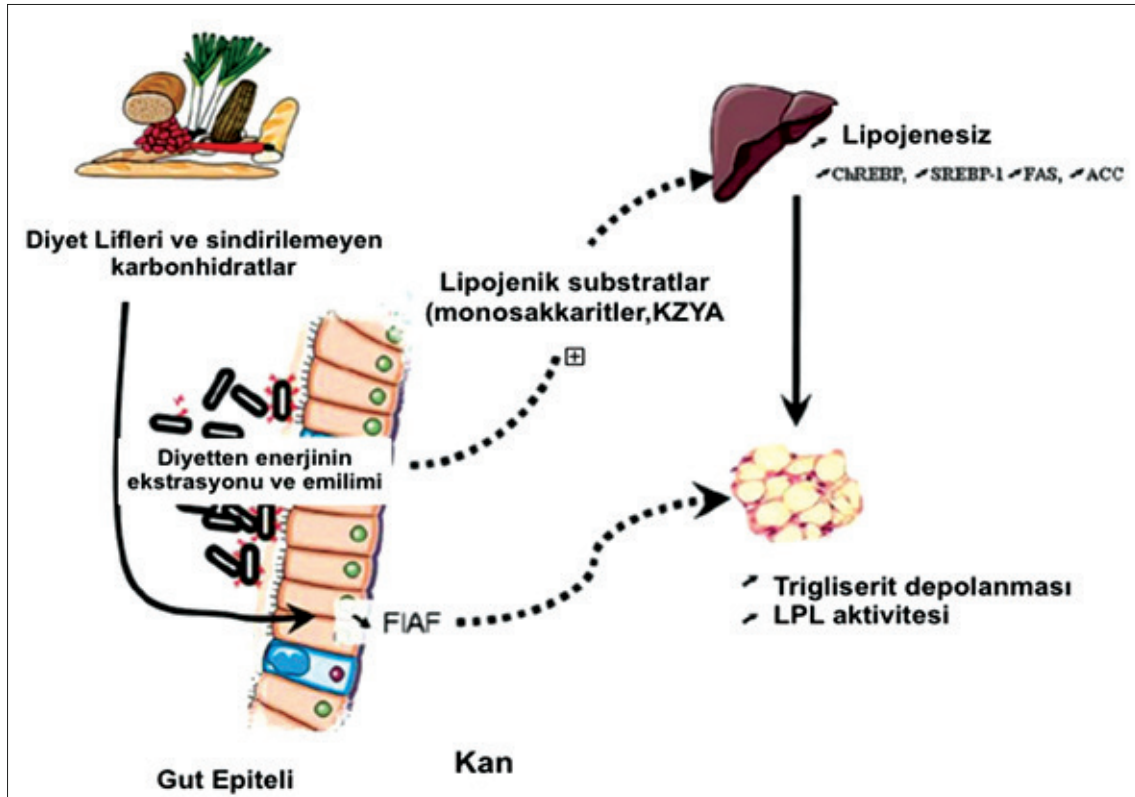
Bağırsak mikrobiyotasının metabolik etkilerine ilişkin olası mekanizmalar

Bağırsak mikrobiyotasının spesifik metabolik etkilerinin anlaşılabilmesi amacıyla mekanizmalar aydınlatılmaya çalışılmış ve hipotezler ortaya atılmıştır. Enerji regülasyonu birbiriyle ilişkili mikrobiyal bir dizi mekanizma yoluyla

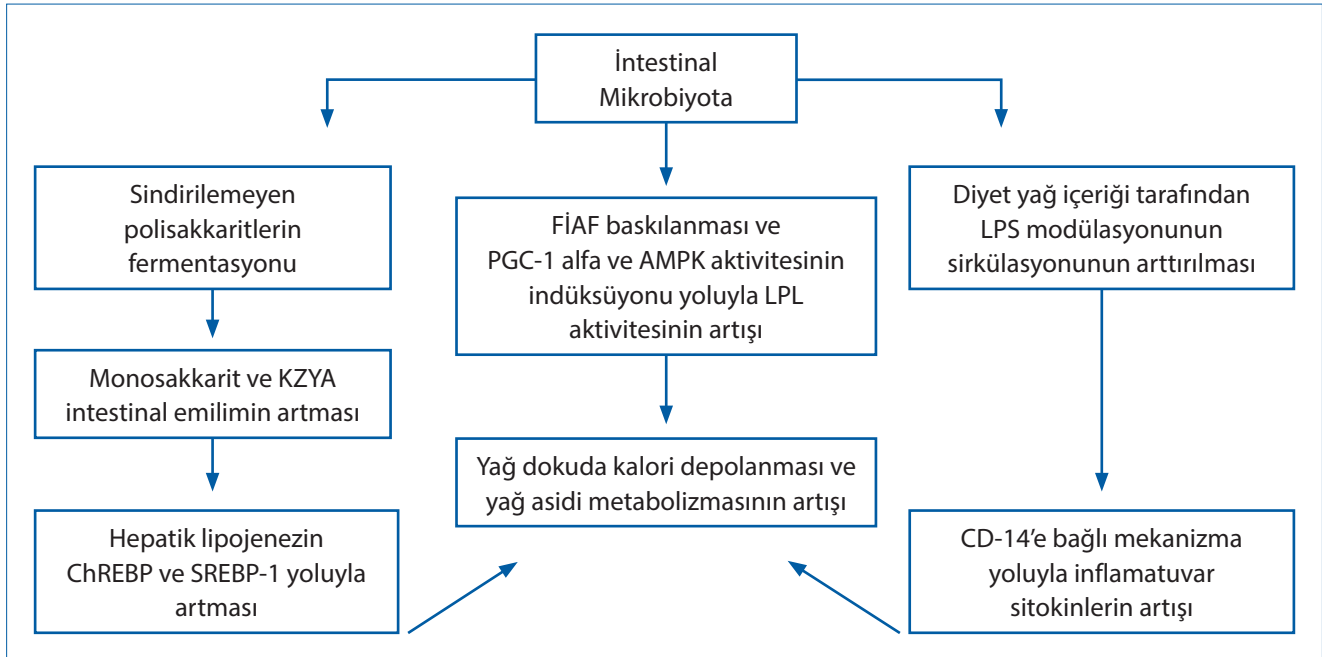
bağırsak mikrobiyotası tarafından oluşturulmaktadır. Bu mekanizmalardan bir tanesi; sindirilemeyen diyet polisakaritlerinin fermentasyonu, monosakaritlerin ve KZYA'lerinin intestinal absorpsiyonu sonrası karaciğerde yağlara dönüşümü ve lipositlere yağın depo edilmesini indükleyen konakçı genlerin regülasyonu yer almaktadır (11). Ayrıca glukoz ve insülinin, yağ asit sentaz (FAS) ve asetil CoAkarboksilaz (ACC) gibi çeşitli anahtar enzimlerin sentezlenmesi yoluyla karaciğerde lipogenezin gerçekleşmesini sağladığı bilinmektedir. İki hafta boyunca germ-free farelerin konvansiyonelleştirmesi ile karaciğer trigliserit içeriğinin iki kat arttığı görülmüştür. ACC ve FAS'ın her ikisi decarbohydrate responsive element binding protein (CREBP) ve sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) tarafından kontrol edilmektedir (12). Buna göre, konvansiyonelleştirme farelerde karaciğer ChREBP ve SREBP-1 messenger RNA (mRNA) seviyelerinde artış olmasına neden olmuştur (Şekil 1) (11). Konak tarafından sindirilemeyen karbonhidratlar bağırsak mikrobiyotası tarafından fermente edilmektedir ve bunun sonucunda KZYA olan bütirat, propiyonat ve asetat ortaya çıkmaktadır. KZYA'leri günlük diyetle alınan enerjinin %10'u kadar ek enerji sağlamaktadır (13–14). Ortaya çıkan KZYA'leri sinyal 2 protein, ChREBP ve SREBP-1'in aracılık ettiği mekanizma ile konakçıda hepatik lipojenezi indüklemektedir. Schwiert ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada obez bireylerin fekal KZYA'leri zayıf bireylere kıyasla %20 daha fazla bulunmuştur.

Bağırsak mikrobiyota ve obezite arasındaki potansiyel faktörlerden bir diğeri ise obezitenin, fasting-induced adipose factor (FIAF)'ün ekspresyonunu bloke etmesidir. FIAF açlıkla yükselir, adipozitlerden sentezlenir ve lipopolisakarit (LPS) aktivitesi dolayısıyla da beta oksidasyon ile ilişkilidir. FIAF, lipoproteinlipaz (LPL) aktivitesini inhibe etmektedir, böylece kas ve adipozit doku tarafından alınan lipoprotein bağılantılı triaçil gliserolden yağ asitlerinin salınımını katalize eder. Adipozitte FIAF'ın baskılanması LPL aktivitesinin artışı ile sonuçlanmakta ve enerjinin yağ olarak depolanmasını indüklemektedir. Bu mekanizmaların sonucunda yağ dokuda enerji depolanması ve yağ asidi metabolizmasının artışı olur ve obezite oluşumunda rol oynar (Şekil 1) (15).

Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen CD-14 mutant farelerde, inflamatuvar sitokinlerin [tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), intörlökin-1, intörlökin 6 ve plasminojen aktivatör inhibitör 1 gibi] ekspresyonunun CD-14'e bağlı mekanizma yoluyla metabolik endotoksemiye tetiklediği gösterilmiştir (Şekil 2) (16).



Şekil 1. Bağırsak mikrobiyotası lipojenezin artmasına ve diyetten enerji hasatına yardım eder. 1) Karaciğer elipojenik substrat (KZYA, monosakkaritler) sağlayarak veya 2) Lipoprotein lipaz (LPL) enzim aktivitesini artırarak (Angiopoietin-likeprotein 4 olarak da bilinen açlıkla indüklenen adipozit faktör (FIAF) baskılanmasının bir sonucu olarak). Her iki yolak, adipoz dokuda ve kasta serbest haldeki lipoproteinlerden triaçil gliserol ve yağ asitlerinin ayrılmasına katkıda bulunur.(Cani PD, Delzenne NM. The Role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. Curr Pharm Des 2009;15:1546–58. <https://doi.org/10.2174/138161209788168164>)



Şekil 2. İntestinal mikrobiyotanın obeziteye katkısının olası mekanizmaları. AMPK: adenosine monophosphate-activated protein kinase; ChREBP: carbohydrate response element binding protein; LPS: lipopolysaccharide; PGC-1 alfa: peroxisomeproliferator-activated receptor gamma coactivator1 alfa; SREBP-1: sterol response element-binding protein type 1. (DiBasise JK, Zhang H, Crowell MD, Brown RK, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. Mayo Clin Proc 2008;83:460–9. <https://doi.org/10.4065/83.4.460>)

Mikrobiyotanın inflamatuvar ve anti-inflamatuvar özellikleri obezite gelişimi ile ilgili olabilir. Barsak mikrobiyotasında bulunan gram negatif bakterilerden kaynaklanan bakteriyel LPS, inflamasyonla ilişkili sitokinlerin artışına sebep olmaktadır. İnflamasyon sürecinin başlaması ile birlikte toll-like respörlerin (TLR) ekspresyonu artmaktadır. Özellikle konağın yeme davranışının TLR-5 aracılığı ile düzenlenmekte olduğu bulunmuştur (11). TLR-5 bakteriyel flagellanın temel yapısal bir komplementi olan bakteriyel flagellini tanımaktadır (17). Flagellin, karbonhidrat veya lipid içermeyen saf bir protein yapıya sahiptir. TLR-5'in ligandı olan flagellin ile bağlanması sonucu TNF- α gibi inflamatuvar sinyal oluşmaktadır (18).

Diyet içeriğinin mikrobiyota üzerindeki etkisi

Diyet içeriğinin değişimi ile mikrobiyotanın değişimi söz konusudur. Bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun değişiminde çeşitliliğin %57'sinin diyet değişimi ile ilişkili olduğu sadece %12'lik kısmının genetik farklılık ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (19). Bitkisel kaynaklı posa ile beslenen Afrikalı çocukların mikrobiyotası incelendiğinde, mikrobiyotaları özellikle *Prevotella* ve *Xylanibacter* bakımından zengin, Avrupa'lı çocuklara kıyasla da *Firmicutes* içeriği bakımından düşük bulunmuştur. Afrikalı çocukların intestinal ekosistemlerinin anlamlı olarak fazla KZYA ve az *Enterobacteriaceae* ile karakterize olduğu belirlenmiştir (20). Amerikan toplumunun yetişkin gaita mikrobiyota çalışması enterotiplerin uzun vadeli beslenme alışkanlıkları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (21). Hayvansal proteinler ve yağların fazla tüketilmesi durumunda bunları sindirmek için *Bacteroides* enterotipi artarken, karbonhidrat ve bitkisel proteinlerin tüketimi artınca *Prevotella* enterotipi artmaktadır. Son 60 yıldır zengin hayvansal protein ve yağ içerikli batı tipi besin tüketimi, *Bacteroides* enterotipi yönünde artış göstermektedir. Bu durumun aksine posa içeriği yüksek olan meyve ve sebzedden zengin bir diyet ile beslenen insanlarda da *Prevotella* enterotipi yönünden artış bulunmuştur (21). Tanzanya'nın Hadza bölgesinde yaşayan avcı-toplayıcı toplumunda yapılan bir başka çalışmada ise topluluğun mikrobiyotası incelenmiştir. Beslenme alışkanlıkları açısından, bu toplumun Homo sapiens'e yakın olduğu kabul edilebilmektedir. Kırsal Afrikalı topluluklara kıyasla Hadza'da yaşayan toplumun mikrobiyotasının *Prevotella*, *Treponema* ve *Bacteroidetes* altgrupları açısından daha çeşitli ve zengin olduğu belirlenmiştir (22). Çok fazla kırmızı et ve yüksek yağ içeren batı diyeti ile beslenen Kuzey Amerikalı Kafkasyalılar ve Japon-Hawaii'li bireyler ile batı diyetinden oldukça farklı yerli diyet alışkanlığını sürdüren kırsal yerli Japonlar ve kırsal yerli Afrikalılar karşılaştırılmıştır. Kırsal

yerli Japonlar ile kırsal yerli Afrikalıların kanser riski diğer gruplara göre daha az bulunmuştur. Bu gruplarda düşük kolon kanseri riski taşıyan türlerin; *Lactobacillus S06*, *Fusobacterium AB*, *Eubacterium aerofaciens 1*, *Eubacterium BN*, *Eubacterium aerofaciens 2*, *Peptostreptococcus DZ2* olduğu görülmüştür. Kolon kanseri ile ilişkili yüksek riskli türleri içeren Japon-Hawaii'li bireylerde ise *Bacteroides vulgatus*, *Eubacterium rectale 1*, *Ruminococcus torques*, *Streptococcus hansenii*, *Bifidobacterium longum*, *Ruminococcus albus*, *Peptostreptococcus productus 1*, *Bacteroides stercoris*, *Bifidobacterium angulatum*, *Eubacterium eligens*, *Eubacterium eligens 2*, *Ruminococcus gnavus*, *Fusobacterium prausnitzii*, *Eubacterium cylindroides*, *Eubacterium rectale 2,33* türleri belirlenmiştir (23).

Konakçı enzimleri tarafından sindirilemeyen diyet karbonhidratlarının yaklaşık 40 g'ı her gün kolona ulaşmaktadır. Bunlar dirençli nişasta, nişasta olamayan polisakkaritler ve oligosakkaritlerdir (24). Diyet karbonhidratın mikrobiyota üzerine etkilerinin uzun dönemde görüldüğüne dair indirekt kanıtlar bulunmaktadır. Örneğin Avrupalı yetişkinlerin fekal mikrobiomu Güney Amerika yada Malawideki yetişkinlerden ziyade Amerikada yaşayan yetişkinlere daha çok benzemektedir. Ayrıca Malawians ve Kızılderililerin mikrobiyal topluluğu bir birine yakın fakat Amerikalı yetişkinlerinden ayrılmaktadır. Diyet içeriklerine bakıldığında Malawians ve Kızılderililerin Amerikalılara kıyasla daha fazla bitkisel kökenli polisakkarit tüketmektedir. Amerikalılar ise daha fazla protein içerikli besinler tüketmektedir (25).

Nişastanın farklı tipleri ve dirençli nişasta (amiloz ve amilopektin) bakteriyel türlerin büyümede yeteneğini etkilemektedir (26–27). Ayrıca dirençli nişastanın farklı türleri de bakteriyel kompozisyonu farklılaştırmaktadır (28). On gönüllü bireyden gelen dışkı örneklerin incelendiği çalışmada ve dirençli nişasta 2 tüketen gönüllülerde *Ruminococcus bromiivae* *Eubacterium rectale*'in artışı anlamlı bulunmuştur. Ayrıca dirençli nişasta 4'ün tüketimi *Bifidobacterium adolescentis* ve *Parabacteroides distasonis* artmasına yol açmıştır (28). *Ruminococcus bromii* ve *Bifidobacterium adolescentis* çiğ ya da haşlanmış dirençli nişasta 2 ve 3'e çok fazla aktivite göstermektedir ve *Bacteroides thetaotaomicron*, ve *Eubacteriumrectale* bu bakterilere kıyasla dirençli nişasta 2 ve 3'e daha az aktivite göstermiştir (29).

Birçok çalışma göstermiştir ki son zamanlarda galaktooligosakaritler (GOS) ve fruktanların diyetten eklenmesi *Bifidobacteria*'yı arttırmaktadır (30–33). Yapılan bir başka çalışmada 10 g/gün inulin/FOS karışımının suplementasyonu *Bifidobacteria*'nın artışı uyararak

özellikle *Bifidobacterium adolescentis* ve *Faecalibacterium prausnitzii*'ni arttırdığı görülmüştür (34). FOS suplementasyonu yapılan başka bir çalışma ise *Bifidobacteria* ve *Collinsella aerofaciens* de artış görülmüştür (35). Germ free ratlara yapılan inulin/FOS suplementasyonu sonucunda *Roseburia/Eubacterium rectale* gruplarının artmasına sebep olmuştur (31). On sekiz bireye yapılan GOS suplementasyonunda bireylerin yarısında *Bifidobacteria* sayısı (özellikle *Bifidobacterium adolescentis* ve *Bifidobacterium catenulatum*) arttırmıştır (36). Yaşlı bireylerin katıldığı çalışmada GOS suplementasyonu cevabına karşı bireyler arası farklılık görülmüştür. Suplementasyon alan bazı kişilerde *Bifidobacteria* artışı, *Bacteroides* azalışı görülmüştür (37). İnsanlarda arabinoxylanoligosaccharides (AXOS) suplementasyonu total bakteri popülasyonunu ve fekal bütürat konsantrasyonunu arttırmaktadır (38).

Diyet yağı çoğunlukla kısa bağırsaktan emilmektedir ve diyetteki yağ asitlerinin %7'si dışkı ile atılmaktadır (49). On iki hafta yüksek yağlı diyetle beslenen obez farelerin ile 10 hafta normal diyetle beslenen farelerin mikrobiyota kompozisyonu birbirinden farklı bulunmuştur (40). Daha sonraki hayvan deneylerinde yüksek yağlı diyetle beslenme ile, spesifik diyet kompozisyonuna bağlı olarak klasik ve germfree fareler arasında bazı farklılıklar bulunmuştur (41).

Obez ve zayıf bireylerin mikrobiyota farklılıkları

Obez ve zayıf bireylerin mikrobiyota kompozisyonunu karşılaştıran çalışmalarda bireyler arasında bakteri türlerinin miktarları açısından farklılıklar bulunmuştur (42–45). Yapılan iki çalışmanın sonucunda obez bireylerin bağırsak mikrobiyotasının zayıf bireylere kıyasla daha fazla miktarda *Firmicutes* ve daha az miktarda *Bacteroidetes* içerdiği bulunmuştur. Ayrıca obezlerde yüksek *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı da rapor edilmiştir (42,43). Yapılan bir başka çalışmada ise obez ve obez olmayan bireylerin *Bacteroidetes* miktarı arasında bir fark bulunamamıştır (44). Çelişkili sonuçlara örnek olan bir diğer çalışmada ise obezlerde *Firmicutes* miktarında anlamlı bir fark bulunamamış fakat obezlerde *Bacteroidetes* miktarında azalma bulunmuştur (45). Bu çalışmalardan elde edilen çelişkili sonuçların nedeni bakteri gruplarının ölçümünde kullanılan yöntemlerin ve çalışma dizaynlarının farklı olmasındandır.

Mikrobiyotanın obezite ve vücut ağırlığı üzerine etkisi

Bağırsak mikrobiyotasının obezite ve vücut ağırlığı üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar öncelikle hayvan

deneyleri ile başlamıştır. Bu çalışmalardan biri Backed ve arkadaşları (15) tarafından yapılmıştır. Çalışmada germ free farelere normal farelerden mikrobiyota nakli yapılmış ve farelerin besin tüketimi kısıtlanmıştır. Nakil yapılan germ free farelerde on dört günde %60'lık adipozite artışı ve belirgin insülin direnci gelişimi gözlemlenmiştir. Bunu destekleyen diğer bir çalışmada da obez mikrobiyomunun diyetten gelen enerji hasat kapasitesini arttırdığını ve germ free farelerin obez mikrobiyota ile kolonizasyonunun obez olmayan mikrobiyota ile kolonizasyonundan daha fazla toplam vücut yağ dokusunu arttırdığı gösterilmiştir (46). Genetik olarak obez ob/ob fareler zayıf farelere kıyasla %50 daha az miktarda *Bacteroidetes* ve daha fazla *Firmicutes* içermektedir. Ancak her iki grup standart yem ile beslenmesine karşın obezitenin bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini etkilediği rapor edilmiştir (47).

Vücut ağırlık kaybının mikrobiyota üzerine etkisi

Obezite bağırsak mikrobiyotasında azalan bakteri çeşitliliği ile ilişkilidir (3). Bireylerde vücut ağırlık kaybına cevap olarak bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda değişim meydana gelmektedir. Enerji kısıtlaması ile vücut ağırlık kaybı sağlanan bir çalışmada, ağırlık kaybı sonrası bağırsak mikrobiyotasında *Firmicutes* miktarında azalma, *Bacteroidetes* miktarında ise artış bulunurken (46) diğer iki çalışmada ise değişim bulunmamıştır (48,49). Ergenler üzerinde yapılan benzer çalışmada ise vücut ağırlık kaybının fazla olduğu bireylerde *Enterobacteriaceae* miktarında azalma gözlenirken daha az ağırlık kaybı olan bireylerde *Roseburia-Eubacteriumrectale*'de azalma bulunmuştur (48). Benzer çalışmada on hafta boyunca enerji kısıtlaması %10–40 arasında olan ve artmış fiziksel aktivite düzenlemesi yapılan kilolu ergenlerde *Bacteroides fragilis* grup ile *Lactobacillus* grup sayısı artmış, *Clostridium coccoide* sgrup, *Bifidobacterium longum* ile *Bifidobacterium adolescentis* sayısı azalmıştır (50). Kilolu ve obez ergenleri içeren aynı müdahalenin yapıldığı çalışmada ise ağırlık kaybı ve beden kütle indeksi (BKİ) azalması ile *Clostridium histolyticum* ile *Eubacterium rectale-Clostridium coccoides* miktarının azalması bağlantılı bulunmuş ve müdahale sonrası dört kg'dan fazla ağırlık kaybeden ergenlerde *Clostridium histolyticum*, *Clostridium lituseburense* ve *Eubacterium rectale - Clostridium coccoides*'nin miktarı anlamlı olarak azalmış buna karşın *Bacteroides-Prevotella* grubu artmıştır (51). Cerrahi müdahale ile ağırlık kaybının mikrobiyota üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalar kısıtlıdır. Roux-en-Y gastric by pass (RYGB) ile hızlı ağırlık kaybı patojenik bağırsak bakterilerinin artışı ve yararlı türlerinin azalışı ile ilişkilidir. Örneğin RYGB belirgin *Gammaproteobacteria*

artışı *Firmicutes* azalışı ve *Archaeamethanogens* kaybı ile ilişkilidir (52). Benzer şekilde RYGB ile *Escherichia* artışı, *Lactobacillus/Leuconostoc/Pediococcus* grup ve *Bifidobacterium*'u içeren yararlı bakterilerde azalma rapor edilmiştir (53).

Sonuç

Yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotası ile insan vücudunun içi içe bir dizi kompleks mekanizma aracılığıyla çalıştığını göstermektedir. Yapılan çalışmalar obezitenin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi olduğunu göstermekle birlikte obezitede hangi bakterinin etkilendiği, hangi grupların baskınlıklarının arttığı ve/veya azaldığı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Bu durum çalışmaların dizayn farkları ve bakteri gruplarının saptanmasında

kullanılan yöntemlerin farklılığından kaynaklanabilmektedir. Obezite bağırsak mikrobiyotasını etkilemekte ve flora üzerinde bakteri miktarı ve çeşitliliği açısından değişiklik yapmaktadır. Vücut ağırlığındaki azalmanın bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiğine yönelik yapılan çalışmalar kısıtlı olmasına karşın sonuçlar umut vericidir. Diyet müdahalesi yapılan ve vücut ağırlık kaybı sağlanan çalışmalarda bakteriyel değişiklikler ile BKİ ve ağırlık kaybı arasında anlamlı bağlar kurulmuştur. Yapılan çalışmaların azlığında ki önemli sebepler, mikrobiyota analizlerinin pahalı olması, çalışmalarda diyet müdahalesine uyum sağlanamaması temel zorlayıcı basamaklardır. Buna rağmen bağırsak mikrobiyotasının insan sağlığı üzerine etkisinin keşfedilmesi umut verici düzeydedir ve merak uyandırmaya da devam etmektedir.

Kaynaklar

1. Obesity and Overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
2. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF. Intestinal Microbiota, Diet And Health. *Br J Nutr* 2014;111:387–402. [CrossRef]
3. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci* 2011;108:4586–91. [CrossRef]
4. Qin J, Li R, Raes J, Arumuga M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59–65. [CrossRef]
5. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, Stability And Resilience Of The Human Gut Microbiota. *Nature* 2012;489:220–30. [CrossRef]
6. Çelebi G, Uygun A. Intestinal Mikrobiyota ve Fekal Transplantasyon. *Güncel Gastroenteroloji* 2013;17:148–57.
7. Macfarlane GT, Macfarlane S. Human Colonic Microbiota: Ecology, Physiology And Metabolic Potential Of Intestinal Bacteria. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1997;32:3–9. [CrossRef]
8. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How Host-Microbial Interactions Shape The Nutrient Environment Of The Mammalian Intestine. *Annu Rev Nutr* 2002;22:283–307. [CrossRef]
9. Roberfroid MB, Bornet F, Bouley C, Cummings JH. Colonic Microflora: Nutrition And Health: Summary And Conclusions Of An International Life Sciences Institute (ILSI)[Europe] Workshop Held In Barcelona, Spain. *Nutr Rev* 1995;53:127–30. [CrossRef]
10. Backhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-Bacterial Mutualism In The Human Intestine. *Science* 2005;307:1915–20. [CrossRef]
11. Caesar R, Fak F, Backhed F. Effects Of Gut Microbiota On Obesity And Atherosclerosis Via Modulation Of Inflammation And Lipid Metabolism. *J Intern Med* 2010;268:320–8. [CrossRef]
12. Denechaud PD, Dentin R, Girard J, Postic C. Role Of ChREBP In Hepatic Steatosis And Insulin Resistance. *FEBS Lett* 2008;582:68–73. [CrossRef]
13. Champe PC, Harvey R, Ferrier D. Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Biyokimya. Nobel Tıp Kitapevi, 2007. s.198.
14. Schwiertz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010;18:190–5. [CrossRef]
15. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:15718–23. [CrossRef]
16. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, A Receptor For Complexes Of Lipopolysaccharide (LPS) And LPS Binding Protein. *Science* 1990;249:1431–3. [CrossRef]
17. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, Hawn TR, Yi EC, Goodlett DR, et al. The Innate Immune Response To Bacterial Flagellin Is Mediated By Toll-Like Receptor 5. *Nature* 2001;410:1099–103. [CrossRef]
18. Tuğrul T, Ersoy F. Dostu Düşmanı Ayıran Bir Doğal İmmünite Bileşeni: Toll-Like Reseptörler (TLR). *Hacettepe Tıp Derg* 2004;35:114–8.
19. Zhang CH, Zhang MH, Wang SY, Han R, Cao Y, Hua W, et al. Interactions Between Gut Microbiota, Host Genetics And Diet Relevant To Development Of Metabolic Syndromes In Mice. *ISME J* 2010;4:232–41. [CrossRef]
20. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci* 2010;107:14691–6. [CrossRef]
21. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, et al. Linking Long-Term Dietary Patterns With Gut Microbial Enterotypes. *Science* 2011;334:105–8. [CrossRef]
22. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, Consolandi C, Basaglia G, et al. Gut Microbiome Of The Hadza Hunter-Gatherers. *Nat Commun* 2014;5:3654. [CrossRef]
23. Moore WE, Moore LH. Intestinal Floras Of Populations That Have A High Risk Of Colon Cancer. *Appl Environ Microbiol* 1995;61:3202–7.
24. Cummings JH, Englyst HN. What is Dietary Fibre? *Trends in Food Science and Technology* 1991;2:99–103. [CrossRef]
25. Yatsunenkeno T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human Gut Microbiome Viewed Across Age And Geography. *Nature* 2012;486:222–7. [CrossRef]
26. Ze X, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. *Ruminococcus bromii* is a keystone species for the degradation of resistant starch in the human colon. *ISME Journal* 2012;6:1535–43. [CrossRef]
27. Ramsay AG, Scott KP, Martin JC, Rincon MT, Flint HJ. Cell-Associated α -Amylases Of Butyrate-Producing Firmicute Bacteria From The Human Colon. *Microbiology* 2006;152:3281–90. [CrossRef]
28. Martínez I, Kim J, Duffy PR, Schlegel VL, Walter J. Resistant starches types 2 and 4 have differential effects on the composition of the fecal microbiota in human subjects. *PLoS One* 2010;5:e15046. [CrossRef]

29. Macfarlane GT, Englyst HN. Starch Utilization By The Human Large Intestinal Microflora. *J Appl Bacteriol* 1986;60:195–201. [[CrossRef](#)]
30. Tannock GW, Munro K, Bibiloni R, Simon MA, Hargreaves P, Gopal P, et al. Impact Of Consumption Of Oligosaccharide-Containing Biscuits On The Fecal Microbiota Of Humans. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:2129–36. [[CrossRef](#)]
31. Van Den Abbeele P, Gérard P, Rabot S, Bruneau A, El Aidy S, Derrien M, et al. Arabinoxylans and inulin differentially modulate the mucosal and luminal gut microbiota and mucin-degradation in humanized rats. *Environ Microbiol* 2011;13:2667–80. [[CrossRef](#)]
32. Macfarlane GT, Steed H, Macfarlane S. Bacterial metabolism and health-related effects of galacto-oligosaccharides and other prebiotics. *J Appl Microbiol* 2008;104:305–44. [[CrossRef](#)]
33. Klaassens ES, Boesten RJ, Haarman M, Knol J, Schuren FH, Vaughan EE, WM de Vos. Mixed-Species Genomic Microarray Analysis Of Fecal Samples Reveals Differential Transcriptional Responses Of Bifidobacteria In Breast- And Formula-Fed Infants. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:2668–76. [[CrossRef](#)]
34. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect Of Inulin On The Human Gut Microbiota: Stimulation Of Bifidobacterium Adolescentis And Faecalibacterium Prausnitzii. *Br J Nutr* 2009;101:541–50. [[CrossRef](#)]
35. Tannock GW, Munro K, Bibiloni R, Simon MA, Hargreaves P, Gopal P, et al. Impact Of Consumption Of Oligosaccharide-Containing Biscuits On The Fecal Microbiota Of Humans. *Appl Environ Microbiol* 2004;70:2129–36. [[CrossRef](#)]
36. Davis LMG, Martínez I, Walter J, Hutkins R. A dose dependent impact of prebiotic galactooligosaccharides on the intestinal microbiota of healthy adults. *Int J Food Microbiol* 2010;144:285–92. [[CrossRef](#)]
37. Walton GE, Van Den Heuvel EG, Kusters MH, Rastall RA, Tuohy KM, Gibson GR. A Randomised Crossover Study Investigating The Effects Of Galacto-Oligosaccharides On The Faecal Microbiota In Men And Women Over 50 Years Of Age. *Br J Nutr* 2012;107:1466–75. [[CrossRef](#)]
38. Walton GE, Lu C, Trogh I, Arnaut F, Gibson GR. A Randomised, Double-Blind, Placebo Controlled Cross-Over Study To Determine The Gastrointestinal Effects Of Consumption Of Arabinoxylanoligosaccharides Enriched Bread In Healthy Volunteers. *Nutr J* 2012;11:36. [[CrossRef](#)]
39. Gabert L, Vors C, Louche-Pélissier C, Sauvinet V, Lambert-Porcheron S, Drai J, et al. ¹³C Tracer Recovery In Human Stools After Digestion Of A Fat-Rich Meal Labelled With [1, 1, 1-¹³C₃] Tripalmitin And [1, 1, 1-¹³C₃] Triolein. *Rapid Com Mass Spect* 2011;25:2697–703. [[CrossRef](#)]
40. Zhang C, Zhang M, Pang X, Zhao Y, Wang L, Zhao L. Structural Resilience Of The Gut Microbiota In Adult Mice Under High-Fat Dietary Perturbations. *ISME J* 2012;6:1848–57. [[CrossRef](#)]
41. Fleissner CK, Huebel N, Abd El-Bary MM, Loh G, Klaus S, Blaut M. Absence Of Intestinal Microbiota Does Not Protect Mice From Diet-Induced Obesity. *Br J Nutr* 2010;104:919–29. [[CrossRef](#)]
42. Ley R, Turnbaugh P, Klein S, Gordon JI. Human Gut Microbes Associated With Obesity. *Nature* 2006;444:1022–3. [[CrossRef](#)]
43. Schwiertz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota And SCFA In Lean And Overweight Healthy Subjects. *Obesity* 2009;18:190–5. [[CrossRef](#)]
44. Duncan SH, Lohley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, Flint HJ. Human Colonic Microbiota Associated With Diet, Obesity And Weight Loss. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1720–4. [[CrossRef](#)]
45. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley ER, et al. A Core Gut A Microbiome In Obese And Lean Twins. *Nature* 2009;457:480–4. [[CrossRef](#)]
46. Turnbaugh P, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An Obesity-Associated Gut Microbiome With Increased Capacity For Energy Harvest. *Nature* 2006;444:1027–31. [[CrossRef](#)]
47. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity Alters Gut Microbial Ecology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:11070–5. [[CrossRef](#)]
48. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y, et al. Human Gut Microbiota in Obesity And After Gastric Bypass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:2365–70. [[CrossRef](#)]
49. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Differential Adaptation Of Human Gut Microbiota To Bariatric Surgery-induced Weight Loss: Links With Metabolic And Low-Grade inflammation Markers. *Diabetes* 2010;59:3049–57. [[CrossRef](#)]
50. Satos M, Nadal I, Martí A, Martínez, Matillas MM, Campoy C, et al. Gut Microbes And Obesity in Adolescents. *Proc Nutr Soc* 2008;67. [[CrossRef](#)]
51. Walker A, Ince J, Duncan S, Webster LM, Holtrop G, Ze X, et al. Dominant And Diet-Responsive Groups Of Bacteria Within The Human Colonic Microbiota. *ISME J* 2011;5:220–230. [[CrossRef](#)]
52. Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Martí A, Martín-Matillas M, Campoy C, et al. Interplay Between Weight Loss And Microbiota Composition In Overweight Adolescents. *Obesity* 2009;17:1906–15. [[CrossRef](#)]
53. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri JM, Moreno LA, et al. Shifts In Clostridia, Bacteroides And Immunoglobulin-Coating Fecal Bacteria Associated With Weight Loss In Obese Adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:758–67. [[CrossRef](#)]