SELÇUK TIP DERGİSİ / SELCUK MEDICAL JOURNAL

Derleme / Review

Selcuk Med J 2019;35(3): 210-216

DOI: 10.30733/std.2019.00864

Bağırsak Mikrobiyatası Vücut Ağırlığını Etkiler Mi?

Does Gut Microbiota Effect on Body Weight?

Büşra Totan[1],
Hilal Yıldıran[2]
Feride Ayyıldız[2]

[1]Diyet Lab Beslenme Eğitimi ve Danışmanlık Merkezi, Ankara
[2]Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

Geliş Tarihi/Received: *2 Şubat 2018*
Kabul Tarihi/Accepted: *24 Ağustos 2019*

Yazışma Adresi: Feride Ayyıldız, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara
e-posta: feridecelebi_dyt@hotmail.com

ORCID
Feride Ayyıldız
https://orcid.org/0000-0003-2828-3850

Öz

Günümüzde prevalansı gittikçe artan ve en büyük sağlık problemlerinden biri olan obezite; diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, inme, kanser, astım, obstrüktif uyku apne sendromu gibi bir çok kronik hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle obezitenin tedavisi bir çok kronik hastalık riskinin önlenmesine katkı sağlamaktadır. Yeterli ve dengeli beslenme, fiziksel aktivitede artış ve yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra son dönemlerde obezite tedavisinde gastrointestinal sistem etkilerinin üzerinde durulmaya başlanmıştır. Özellikle bağırsak mikrobiyatasının obeziteyle ilişkilendirildiği görülmektedir. Bağırsak mikrobiyatasının beslenme alışkanlıkları ve obeziteyle birlikte değişebildiği bir çok çalışmada gösterilmiştir. Değişen mikrobiyatanın obezite ve obeziteyle ilişkili bir çok hastalıkla ilişkisi olabileceği tartışılmaktadır. Bu alanda uzun dönemde yapılacak kontrollü çalışmaların obezitenin tedavisinde yeni bir yaklaşım oluşturacağı ve obeziteyle mücadelede önem kazanacağı düşünülmektedir. Bu derlemede bağırsak mikrobiyatası ve obezite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, mikrobiyata, vücut ağırlığı kontrolü, beslenme

Abstract

Today an increasing prevalence of obesity, which is one of major health problems is associated with many chronic diseases such as diabetes, cardiovascular disease, stroke, cancer, asthma obstructive sleep apnea syndrome. Therefore, treatment of obesity contribute to prevention of many chronic diseases risk. Recent years, it has started to consider on effects on the gastrointestinal system in treatment of obesity as well as adequate and balanced diet, increasing physical activity and lifestyle changes. Especially it was seen that gut microbiota has been associated with obesity. Many studies showed that gut microbiota may be vary with eating habits and obesity. It is discussed changed microbiota might be associated with obesity and many obesity-related diseases. It is thought that long term-controlled studies in this area will create a new approach to the treatment of obesity and come into prominence in the fight against obesity. In this review,it was aimed to evaluate the relationship between body weight and the gut microbiota.

Keywords: Obesity, microbiota, body weight control, nutrition.

GİRİŞ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü tarafından ‘’Sağlığı bozacak ölçüde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi’’ olarak tanımlanmaktadır. Obezite; vücut yağ oranının artmasıyla sonuçlanan endokrin, metabolik ve davranışsal değişikliklerin eşlik ettiği kompleks bir sağlık sorunudur (1). Genetik yatkınlığın yanı sıra, psikolojik, hormonal, metabolik bozukluklar ve farmakolojik ajan gibi enerji dengesini bozan çevresel etmenler obezitenin oluşumunda rol oynamaktadır. Günümüzde obezitenin yemek yeme davranışı bozukluğu ve hipotalamik kontrol mekanizmalarının bozulması sonucu; adipoz doku ile hipotalamus arasındaki dengenin bozulmasına bağlı oluştuğu düşünülmektedir (2). Genetik ve çevresel faktörler (yaşam tarzı) obezite için en önemli risk faktörleridir ancak tüm dünyada obezite prevalansının çok hızlı artışını açıklamaya sadece bu nedenler yetmemektedir (3).

Son dönemlerde obezite nedenlerinin araştırılmasında literatür gastrointestinal sistem üzerine yoğunlaşmıştır. Enerji dengesinin düzenlenmesinde gastrointestinal sistem (GİS)’in etkinliğinin anlaşılmasına yönelik çalışmalar büyük önem kazanmıştır. Vücuttaki en büyük endokrin organ olarak bilinen GİS; 30’tan fazla intestinal hormon geni ekspre etmekte ve 100’den fazla biyoaktif peptit üretmektedir. GİS’den salınan hormonlar; yemek vaktinin gelmesi ve midede besin varlığının başlaması ile mekanik ve kimyasal yönden uyarılmakta ve salınmaktadır (4). Beyin ve bağırsak arasındaki etkileşim tokluk hissinin oluşmasında çok önemli bir yere sahiptir. Besin alımının başlatılmasından sonlandırılmasına kadar bu hormonların önemli rolleri vardır. Bu nörohumoral iletişimde beyin sapı ile kortikal merkezler arasında hipotalamus anahtar role sahiptir. *Hipotalamus* ayrıca besin alımı ve enerji metabolizması ile ilgili periferden gelen sinyalleri de entegre eden merkezdir. Peptid

Atıf yapmak için: Totan B, Yıldıran H, Ayyıldız F. Bağırsak Mikrobiyatası Vücut Ağırlığını Etkiler Mi? Selcuk Med J 2019;35(3): 210-216

Açıklama: *Yazarların hiçbiri, bu makalede bahsedilen herhangi bir ürün, aygıt veya ilaç ile ilgili maddi çıkar ilişkisine sahip değildir. Araştırma, herhangi bir dış organizasyon tarafından desteklenmedi. Yazarlar çalışmanın birincil verilerine tam erişim izni vermek ve derginin talep ettiği takdirde verileri incelemesine izin vermeyi kabul etmektedirler.*

YY, pankreatik polipeptid, oksintomodulin, ghrelin, GLP-1 gibi intestinal hormonlar akut besin alımından sorumlu iken yağ dokusu ile ilişkili düzenleyiciler olan leptin ve insülin hem kısa hem de uzun süreli enerji dengesinden sorumlu tutulmaktadırlar (5). Öte yandan; günümüzde bağırsak mikrobiyotasına müdahele çalışmalarının obezite tedavisindeki yeri araştırılmakta, obezitenin altında yatan nedenler arasında bağırsak mikrobiyotası gösterilmektedir. Bağırsak mikrobiyatasının besinlerin sindirimi ve enerji haline dönüşümüne olan katkısı obezite ile ilişkilendirilmektedir (6).

BAĞIRSAK MİKROBİYATASI

Yakın zamanda kaydedilen gelişmeler, uzun süredir ihmal edilmekte olan ve incelenmesi güç bir ekosistem olarak bilinen, bağırsağın normal florası üzerindeki ilgiyi yenilemiştir. Bu gelişmeler, floranın moleküler yöntemlerle incelenmesi, sağlık ve hastalık süreçlerinde, konak ile mikroorganizmalar arasındaki etkileşimlerin daha iyi anlaşılması ve floranın tedavi amacıyla incelenmesi şeklinde sıralanabilir (7). İnsan vücudunda birçok organ ve dokuda kolonize olmuş toplam 1014 mikroorganizma olduğu tahmin edilmektedir. Bu mikroorganizmaların büyük çoğunluğunu bakteriler oluşturmakla birlikte, virüsler, funguslar ve birçok ökaryotik mikroorganizma insan mikrobiyotasında yerini almaktadır. Gastrointestinal sistem yaklaşık 200m^2 yüzey alanı ve mikroorganizmalar için zengin besin öğeleri içermesi nedeniyle kolonizasyon için en uygun ortamı sunmaktadır. Bu nedenle kolon, tek başına vücudumuzdaki mikroorganizmaların %70'inden fazlasını barındırmaktadır (8).

İnsanlarda intestinal mikrobiyota çok sayıda ve çeşitlilikte mikroorganizma tarafından oluşturulmuş kompleks ve dinamik bir ekosistemdir (9). Gastrointestinal sistem mikrobiyotasında; anaerob, fakültatif anaerob, aerob bakteriler bulunmaktadır. En büyük kısmını ise *Bacteroides* ve *Firmicutes'ların* yer aldığı anaerob bakteriler oluşturur. *Bacteroides* ve *Furmicutes'ların* dışında intestinal florada bulunan diğer önemli anareob bakteriler arasında *Proteobacteria, Verrucomicrobia, Actinobacteria, Fusobacteria, Lentisphaerae, Spirochaet* ve *Cyanobacteria'lar* sayılabilir (8, 10).

İntestinal Mikrobiyotanın Oluşumu ve Gelişimi

İnsanlarda sindirim sistemi mikrobiyotası doğumdan hemen sonra şekillenmeye başlamaktadır. İnfantlarda gastrointestinal sistem mikrobiyotasını etkileyen önemli faktörler; beslenme şekli, gestasyonel yaş, hospitalizasyon ve infant dönemde sık antibiyotik kullanımıdır. Özellikle; anne sütü ile beslenen infantlardaki mikrobiyota ile, formül mamalar ile beslenen infantların mikrobiyotası arasında fark vardır. Anne sütü ile beslenen infantlarda mikrobiyotanın çoğunu *Bifidobakteri*'ler oluştururken, formül mamalar ile beslenen infantların gastrointestinal sistem mikrobiyotasında *Escherichia coli, Clostridium difficile, Bacteroides fragilis* ve *Lactobacillus*'lar baskın görülmektedir (11).

Doğumdan sonraki süreçte intestinal flora hızla şekillenir ve bir yaşından sonra artık intestinal mikrobiyota genç bir insanın sindirim sistemi mikrobiyotasına benzer hale gelir. Erişkin dönemde intestinal mikrobiyota son şeklini alır ve bu dönemde intestinal mikrobiyotanın yaklaşık %95'ini *Firmicutes* ve *Bacteroides*'ler oluşturur (12). Bağırsaklarda *Bacteroides, Bifidobacterium, Streptococcus, Enterobacteri, Lactobacillus* ve *Ruminococcus*'lar mukus tabakasının üzerinde bulunurlar ve feçesin yapısına katılırlar (13). Yaşlanma ve çevresel faktörlerin etkisi ile birlikte sindirim sistemi mikrobiyotasında bir takım değişiklikler meydana gelir. Geriatrik populasyonlarda yapılan çalışmalarda yaşlanma ile mikrobiyotada, hem bakteri sayısında hem de çeşitliliğinde belirgin azalmalar meydana geldiği görülmüştür (14).

Gastrointestinal sistem mikrobiyotasındaki mikroorganizmaların fizyolojik olaylardaki işlevleri immün sistem gelişimi, gastrointestinal epitelin matürasyonu, beslenme, ksenobiyotik ve ilaç metabolizması ve hormonal etki kısaca 5 ana başlık halinde özetlenebilir (8). Günümüzde gastrointestinal sistem mikrobiyotasının obezite, diabetes mellitus, *ateroskleroz* ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı patogenezinde etkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda yapılan bu çalışmalar ile intestinal mikrobiyotanın aslında birçok metabolik olayda, sistemik ve mukozal immün sistem fonksiyonlarında önemli işlevleri olan bir ''organ'' gibi davrandığı anlaşılmıştır (15,16). İntestinal mikrobiyota; insanlarda başta beslenme olmak üzere, metabolik, fizyolojik ve immünolojik olarak birçok olayda önemli rol oynamaktadır. Gastrointestinal sistem florasının fizyolojik koşullar dışında günümüzde en önemli mortalite ve morbidite nedenleri olan obezite, metabolik sendrom, tip 2 diyabet ve ateroskleroz ile yakın ilişkisi olduğu bulunmuştur (17-19).

Obezite ve mikrobiyata ilişkisi

Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının obezite gelişiminde önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Obez bireylerde fekal bakteriyel flora

içeriği vücut ağırlığındaki değişimle farklılaşmaktadır. İnsan intestinal florasında iki ana tür yararlı bakteri mevcuttur: *Bacteroides* ve *Firmicutes* (6). Bakteri türlerindeki farklılaşmaların vücut ağırlığı kontrolünde etkili olduğu gösterilmiştir. Öyle ki çalışmalarda probiyotik kullanımının bağırsak florasını etkileyerek vücut ağırlığının dengelenmesinde olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (3, 5).

Ley et al. (20); bir çalışmada 5088 bakteriyi araştırmış. Geleneksel sanger sekanslamada leptin eksik farelerde; 16srRNA geninde farklılıklar görmüşlerdir. Özellikle 2 etkili bakteri grubu bulunmuştur: 1.%60-80 *Firmicutes* 2.%20-40 *Bacteriodes*. Obez ratlarda yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda; intestinal flora incelendiğinde; *Firmicutes* artışı ve *Bacteriodes* de azalış görülmektedir. Turnbaugh et al. (21), 2006 yılında yaptıkları geniş ölçekli bir çalışmada çekal mikrobiyota DNA sı incelenmiştir. Bu çalışmada obez ratlarda; *Firmicutes* artışının *Bacteriodes* artışından daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca obez ratlarda; daha yüksek oranda *Archaeons* rastlamışlardır. Collado et al. (22) çalışmasında; hafif şişman annelerde *S. aeurus* saptanmıştır. Hamilelerde ise ağırlık artışı ile bacteroides artış görülmüştür. Hafif şişman annelerde 1. trimesterden 3. trimestere kadar *Clostiridium* artışı izlenmiştir. Hamilelikte vücut ağırlığında daha az artış olanlarda *Bifidobacterium* artışı daha fazla bulunmuştur. Santocruz et al. (23) hafif şişman ve ideal ağırlığında olan 50 hamile ile yaptıkları çalışmada; hafif şişman hamilelerde *S. aeurus* artışı ve *Bifidobacterde* azalma görülmüştür. Aynı zamanda bağırsak mikrobiyotası ile metabolik parametreler arasındaki ilişkiyi de incelemişlerdir. *Staphylococus* artışı ile serum kolesterolündeki artış arasında pozitif korelasyon, *Enterobactericea* ve *E.coli* artışı ile serum ferritin düzeyindeki artış ve transferin düzeyindeki düşüş arasında güçlü ilişki, *Bacteroides* artışı ile HDL kolesterol, folik asit artışı ve serum trigliserit düzeyinde azalma arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Çocuklarda yapılan 7 yıllık bir çalışmada ise; fekal mikrobiyota incelenmiş. Kalliomäki et al. (24) 'nın bu çalışmasında normal ağırlıktaki çocuklarda hafif şişman olan yaşıtlarına göre; *S. aeurus* daha az, bifidobacter in ise daha çok olduğu bulunmuştur.

Obezlerde; intestinal mikrobiyotaya ilişkin en önemli değişiklik; *Bacteriodetes* ve *Firmicutes* genusundaki değişikliktir. Ancak çalışmalara göre farklılıklar gözlemlenmiştir. İnsan çalışmalarında obezlerde değişken *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı saptanmıştır. Çalışmaların bazıları *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının artığını (25, 26), bazıları ise beden kitle indeksi ile *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı arasında ilişki olmadığını veya ters ilişki olduğunu göstermiştir (22, 27, 28). Diğer yandan, *Prevotella genusundaki* artış ile birlikte *Bifidobacterium* miktarındaki azalma pek çok olguda görülmektedir. *Bacteroides/Firmicutes* ve *Bacteroides-Prevotella/C. coccoides- E. rectales* oranları plazma glukoz düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (19).

Literatürde enerji dengesi ve yağlanmada bağırsak flora bakterilerinin önemli rolleri olduğunu; bu etkilerini; diyetten enerji elde edilmesi, *lipopolisakkarit* aracılı kronik inflamasyon, dokularda yağ asidi birikiminin düzenlenmesi ve bağırsak kaynaklı peptit salgılanması gibi farklı mekanizmalar ile gerçekleştirdiklerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (3). Ancak bunu desteklemeyen çalışmalar da vardır (17, 27).

Bağırsak mikrobiyatası ve obezite arasındaki ilişkiyi iki yönden ele almak gerekir:

1. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklik yeme davranış bozuklukları sonucu olarak mı gelişir?
2. Obezlerde genetik olarak bağırsak mikrobiyotası farklı mıdır?

Beslenmenin mikrobiyata üzerine etkisi

Uzun süreli beslenme alışkanlıklarının bağırsak mikroflorası üzerine önemli etkileri vardır. Karbonhidratlar hem vücudumuz hem de *mikrobiyal flora* için önemli bir enerji kaynağıdır. İntestinal enzimler çoğu kompleks karbonhidratları ve bitkisel polisakkaritleri parçalayamaz, bunların parçalanması ve yararlı hale dönüştürülmesinde bakteriyel floranın rolü vardır. Sindirilmeyen karbonhidratların fermentasyonla oluşan kısa zincirli yağ asitlerinden butirat kolon epitelyum hücreleri için önemli bir enerji hammaddesi iken *asetat* ve *propiyonat* ise karaciğerde *lipogenez* ve *glukoneogenezde substrat* olarak kullanılır (5). Ley et al. (29) 12 obez bireyde düşük karbonhidratlı diyet uygulandığında *Bacteroides* de artış *Firmicutes* de azalma olduğunu göstermiştir. Ancak düşük kalorili diyet uyguladığında da benzer sonuç bulunmuştur. Düşük karbonhidratlı ve yüksek proteinli diyetlerin; prokaryotik anaeorbik bakterilerden olan *Oscillibacter valericigenes* artırdığı, *E.rectale* ve *Bifidobacterium* azalttığı görülmüştür (30, 31). Kalori kısıtlaması ve egzersiz tedavisinin obezlerde; *Bacteroides* ve *Lactobacillusları* artırdığı görülmüştür (19, 26). Yüksek posalı diyetin ise; *Bifidobacterium, Ruminococcus, Lactobacillus* ve *Enterococcus* artırdığı saptanmıştır (32).

Çalışmalar genelde fekal bölgede ve belirli bakteri gruplarında yapılmaktadır. Fareler ile yapılan

çalışmalardaki en büyük sorun; insanda olup da ratlarda olmayan bakteri kolonizasyonudur. Turnbough et al. (33); insan fekal mikrobiyotasını germ-free farelere aktarmışlardır. Model ratlar kullanarak batı diyetinin etkisi araştırılmıştır. Düşük yağlı diyete göre batı diyetinin; *Firmicutesi* artırdığı, bacteriodes leri azalttığı bulunmuştur. Benzer olarak Hildebrandt et al. (34) ise; yüksek yağlı diyet uygulandığında *Deltoproteobacter, Firmicutes, Actinobacter* türlerinin 3 ay sonunda arttığını gözlemlenmiştir. Çalışma gruplarına göre farklı sonuçlar elde edilebilmektedir. Armougom ve ark (25) çalışmasında; Anoreksiya nevroza, obez, normal vücut ağırlığına sahip kişilerde intestinal flora incelenmiştir. *Firmicutes* içeriğinin benzer olduğu, obez kişilerde *Bacteroides* içeriğinin ise az olduğu bulunmuştur. Murphy et al. (35); 16s rRNA dayalı bir çalışma yapmışlardır. *Fekal mikrobiyota;* obezite geni olan ve olmayan farelerde incelenmiş ve 7 hafta boyunca düşük yağlı ve yüksek yağlı diyet uygulanmıştır. 7., 11. ve 14. haftada intestinal flora değerlendirilmiştir. İlk 8 hafta içinde gruplar arasında değişiklik saptanmamıştır. Obezite geni taşıyan ve yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde *Firmicutes* içeriği 8. haftadan sonra en fazla artmıştır. 7.-11. hafta ve 7.-15. hafta karşılaştığında; obezite geni taşıyan farelerde yüksek yağlı diyet uygulaması sonucu actinobacter sayısı daha yüksek bulunmuştur. Bu durum mikrobiyata üzerinde beslenme alışkanlıklarıyla birlikte genetik faktörlerinde değerlendirilmesinin önemini vurgulamak açısından önemlidir.

Vücut ağırlığı kazanımı gibi vücut ağırlığındaki kayıptan da mikrobiyata etkilenmektedir. Yapılan çalışmalarda yağ kısıtlı diyetlerin; *Bacteroidesleri* artırdığı, *Firmicutes* içeriğini azalttığı, karbonhidrat kısıtlı diyetlerin de benzer etki gösterdiği görülmüştür (29). Santacruz et al. (26), 10 hafta boyunca; hafif şişmanlarda fiziksel aktivite artışı ve kalori kısıtlamasını içeren diyet programıyla *Bacteroides* ve *Lactobacillus* da artış, *C.cocoidus* ve *Bifidobacterlerde* azalma saptamışlardır. Ancak vücut ağırlığındaki kayıp 2 kg dan az olanlarda farklılık görülmemiştir. Başka bir çalışmada ise; Nadal et al (19), adölesan obez kadınlarda enerji kısıtlamasıyla vücut ağırlıklarında 4.1-16.6 kg arası kayıp olmuştur. Benzer olarak vücut ağırlığı kaybı ile *Bacteroides* artışının istatistiksel açıdan anlamlı olduğu, 2.5 kg dan daha az ağırlık kaybedenlerde ise fark saptanmadığı vurgulanmıştır. Zayıflama programlarında diyet bileşenlerinin içeriği önemlidir. Bileşenlere göre mikrobiyata farklılık gösterebildiği gibi sadece obezite değil diyabetle de ilişkisinin olabileceği gösterilmiştir. Zhang et al. (36) ise; yüksek yağlı diyetin etkisini incelemişlerdir. *Bifidobacterlerdeki* azalma ile ilişkili olarak Apolipoprotein A1 yıkımı sonucu; glikoz tolerans bozukluğu ve yağlanmada artış saptamışlardır. 25 hafta sonunda kişilerde bozulmuş glikoz toleransı görülmüştür. Apolipoprotein A1 yıkımı sonucunda bakteriyel florada değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir.

Mikrobiyata ve Obezite İlişkisini Açıklayan Olası Mekanizmalar

Mikrobiyata ve obezite arasındaki ilişkinin değerlendirildiği ve olası mekanizmaların araştırıldığı çalışmalar günümüzde popülerliğini korumaktadır. Obezite nedenleri arasında enerji alım ve harcaması arasındaki dengesizliğin oluşmasının olduğu bilinmektedir. Mikrobiyata ile obezite arasındaki ilişki araştırılırken enerji dengesi durumu da araştırılmıştır. Bağırsak mikrobiyotasının besin emilimi, enerji regülasyonu, metabolik hastalıklar ve obeziteyi etkilediğini göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotasının enerji harcaması/depolanması üzerine etkisi 4 mekanizma ile açıklanmaktadır (37, 38);

1. Monosakkarit ve kısa zincirli yağ asitlerinin intestinal emilimi (polisakkaritlerin fermentasyonu sonucu oluşan) hepatik lipogenezi artırır.
2. Fiaf (fasting induced adipozit faktörü) baskılanması lipoprotein lipaz sirkülasyonunu inhibe eder.
3. AMP-aktif protein kinazın baskılanmasıyla; enerji harcaması, hipoksi, hipoglisemi gibi metabolik stres durumlarının aktifleşmesini sağlar.
4. Polisakkaritlerin fermentasyonu sonucu oluşan ürünler ve GPR 41 ve GPR43 arasındaki ilişki bağırsak epitelyumunda: PYY ekspresyonunu azaltır (PYY: hormon derivatifi, bağırsak motilitesini inhibe eder). Sonuç olarak intestinal geçiş hızı artarır. Ayrıca adipogenezi uyarır.

Mikrobiyata ve obezite arasındaki ilişkiyi açıklayan çalışmalar enerji metabolizması üzerine olduğu gibi inflamasyonla da bağlantılıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabet gelişiminin sistemik ve yağ dokusu inflamasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bağırsak *mikrobiyota* türevli lipopolisakkaritin (LPS) *inflamasyon* gelişimi ve metabolik hastalıkların oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (39). Bağırsak florası; *peptidoglikan* ve *polisakkarid* molekülleri açısından zengindir, bu moleküller periferik dokularda *inflamasyona* yol açabilir. Bakteriyel lipopolisakkaridler insülin direnci, obezite ve diyabet için tetikleyici faktör olabilirler. “Germ-free” (herhangi bir canlı mikroba maruz kalmadan doğmuş ve yetişmiş) farelerde

yapılan çalışmada Escherichia coli kolonizasyonunun yağ dokusunda makrofaj infiltrasyonuna ve makrofajların sitokin ekspresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (5).

Bağırsak mikrobiyotası ve obezite arasındaki ilişkiyi açıklayan diğer bir mekanizma ise; obezitede görülen metabolik endotokseminin oluşumunda bakterilerin rolüdür. Obez bireylerde endotoksin seviyesi yüksektir. Bu duruma metabolik endotoksemi denir. Yüksek yağlı diyet tüketimi endotoksinleri artırır ve bağırsak mikrobiyotasını değiştirir. Sistemik endotoksin düzeylerindeki artış intestinal permeabilitenin artmasından kaynaklıdır. Endotoksemi; adipozitlerde hiperplazi, beta hücre fonksiyonlarında değişiklik ve insülin direncine neden olur (37, 40).

Özetle etki mekanizmaları:

1. Bağırsak mikrobiyotası adipoz dokunun yağ depolanmasını ve enerji harcamayı etkiler.
2. Enteroendokrin hücreler ve bağırsak hormonlarının etkisi
3. Gpr 41 geni eksik farelerde bağırsak mikrobiyotasının yağlanmayı artırdığı bulunmuştur. (Gpr41: polisakkarit fermentasyonu sonucu kısa zincirli yağ asiti üretimini sağlamada görevli reseptör)
4. Kronik inflamasyon ilişkisi. Metabolik endotoksemi.
5. Yüksek yağlı diyet: bağırsak mikrobiyotasını etkiler ve TLR4 aktivitesini uyarır. Bu da gastrointestinal provoke eder (41) .

Obezite tedavisinde intestinal floraya müdahele seçenekleri

Probiyotikler, belirli miktarlarda tüketildiğinde konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkilere neden olan mikrobiyal gıda katkıları olarak tanımlanmaktadır (42). Bakteriyel bileşenler ve antimikrobiyal peptidler gibi sekresyon metabolitlerinin bu etkiye katkıları vardır. Prebiyotikler ise tüketen bireyin bağırsak mikrobiyotasında mikrobiyal türlerin büyümesini ve/veya aktivitesini uyaran insan sağlığı için fayda sağlayan sindirilmeyen, fermente besin bileşenleridir (43). Prebiyotik ve probiyotikler intestinal florada değişikliğe yol açarak vücut ağırlığını düzenleyici etki yapabilirler (5).

Probiyotiklerin etkisi:

Bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirerek antibakteriyel, anti-inflamatuvar ve immunomodulatör etki göstermektedir (44). Günümüzde vücut ağırlığının kontrolünde probiyotik ve prebiyotik desteklerin kullanımı mevcuttur. İnsan ve hayvan bağırsak sisteminden izole edilen *Lactobacillus* acidophilus, *Lactobacillus paracasei* ve *Bifidobacterium* türleri, bu amaçla en yaygın kullanım alanı bulan bakterilerdir. Bu bakteriler aracılığı ile hazırlanan probiyotik preparatlarının endüstriyel gıda üretim süreçlerinde kullanımı, tüketici istekleri doğrultusunda, giderek yaygınlık kazanmaktadır (42).

Özellikle yaşla birlikte intestinal flora değişir. İntestinal floaradaki değişiklik yaşlılarda; kronik ishal, anoreksiya ve malabsorbsiyonlarla da ilişkilidir. 23 yaşlı ile yapılan bir çalışmada *L. johnsoii* içeren yoğurt tüketimiyle ası endotoksin düzeyinde düşüş saptanmıştır (44). Endotoksin seviyesindeki azalma vücut ağırlığının kontrolünde de katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Hamad et al. (45), yaptığı bir çalışmasında ise; leptin gen reseptör mutasyonu olan obez ve obez olmayan ratlarda; bir gruba *L.gasserii* SBT2055 verilmiş, diğer grup ise; kontrol grubu olmak üzere ayrılmıştır. Bu çalışmada probiyotik ilavesinin; beyaz adipoz dokuya bir etkisi saptanmamıştır. Ancak bu bakterinin diyet yağlarının emiliminin inhibisyonu ile adipoziteyi etkileyeceği sonucu düşünülmüştür. Öte yandan; *L.gasserii* SBT2055 verilen grupta; HDL-K ve total kolesterol düzeylerinde düşüş görülmüştür. (bağırsaktan kolesterol geri emilimini azaltarak). Probiyotik desteğiyle obeziteyle oluşan dislipideminin de düzelebilmesi söz konusu olabilir.

Prebiyotiklerin etkisi:

Gastrointestinal sistem mikrobiyotasını etkileyen başlıca etmen; beslenme alışkanlıklarıdır. Örneğin karbonhidratlardan zengin beslenme alışkanlığı, mikrobiyotada belirgin değişikliklere yol açarken; insanlarda özellikle inülin içeren prebiyotik tüketimi F. *Prausnitzii* ve *Bifidobacterium*'ların florada miktarının artmasını sağlamaktadır (46). Bir çalışmada; prebiyotik lif tüketiminin zayıf/obez ratlarda bağırsak mikrobiyotasına etkisi incelenmiştir. Ratlar 3 gruba ayrılmıştır. 1 grup: kontrol, %10 prebiyotik, %20 prebiyotik. Zayıf kontrol grubunda obez kontrol grubuna göre; *Bacteriodes*, *Enterebactericea* ve *C.leptum* düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Obez ratlarda *Bacteroides*, *C.leptum, Lactobacillus, Bifidobacter* popülasyonunu artırdığı saptanmıştır (47). Parnell et al. (47), ratlarda yaptıkları bir çalışmada prebiyotik (inülin ve oligofruktoz) verilmesi ile *Lactobaccilus* ve *Bifidobacterium* türlerinde artış, tokluk hormonları GLP- 1 ve peptid YY düzeylerinde yükselme olduğunu göstermişlerdir. Cani et al. (48), bağırsak permeabilitesinin kontrolünde; bağırsak mikrobiyotasının selektif modülasyonunda prebiyotik suplemantasyonuyla oligofruktoz kullanarak beslenen farelerde TNF alfa, Interlökin 1b ve Interlökin 6 gibi inflamatuvar stokinlerin düştüğü görülmüştür Hormon

ve inflamatuvar markerlar üzerinden etki göstererek prebiyotikler obezite üzerinde etki gösterebilmektedir.

Prebiyotikler; bağırsak mikrobiyotasında *Bifidobacterium* artırır, böylece bağırsak bariyerinde iyileşme sonucu; düşük plazma inflamatuvar düzeyi gözlenir. Ayrıca; karaciğer dokusunda oksidatif stresi düşürür. Bu da inflamatuvar belirteçleri düşürmesi ile ilişkilidir. Bu sayede prebiyotikler; metabolik hastalıkları iyileştirir. Prebiyotik kullanımı glukagon benzeri protein 2(GLP-2) nin endojen üretimini artırarak da bağırsak fonksiyonlarını geliştirir (44).

Sonuç ve Öneriler

İntestinal mikrobiyota, geçmişte araştırmacılar için kapalı bir kutu iken, son yıllarda mikrobiyota ile ilgili çalışmalar arttıkça birbirinden şaşırtıcı sonuçlar gün ışığına çıkmıştır. Bu sonuçlar ışığında gastrointestinal kanaldaki mikroorganizmaların önemi daha iyi anlaşılmıştır. Obezite ve pek çok kronik metabolik hastalıklara neden olabileceği çalışmalar ile desteklenmektedir. Ancak tedavi de; bağırsak mikrobiyotasına müdahele seçeneğini daha iyi değerlendirmek gerekmektedir. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında; obezitenin genetik olarak ya da vücut ağırlığındaki artışla bağırsak mikrobiyotasını etkilediği görülmektedir. Ancak insanlarda yapılan kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte obezite tedavisinde diyet ve fiziksel tedavinin yerini alabilecek etkin bir tedavi şekli olarak görülmemektedir. Sonuç olarak, prebiyotikler, probiyotikler, farmakolojik bileşikler gibi bazı tedavilerin bağırsak mikrobiyotası üzerine olan etkilerinin ve böylece obezitenin tedavisi ve önlenmesinde kullanımının incelendiği büyük ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması: *Çalışmada herhangi bir çıkar çatışması yoktur.*

Finansal Çıkar Çatışması: *Çalışmada herhangi bir finansal çıkar çatışması yoktur.*

Yazışma Adresi: Feride Ayyıldız, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Emniyet Mah. Muammer Yaşar Bostancı Cad. No:16 Beşevler/Ankara
e-mail: feridecelebi_dyt@hotmail.com

KAYNAKLAR

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü. Türkiye obezite (şişmanlık) ile mücadele ve kontrol programı (2010-2014). Ankara: Kuban Matbaacılık, 2010.
2. Erdoğan G. Klinik Endokrinoloji. In: Başkal N, ed. Obezite. Ankara:Antıp AŞ, 2003:325-53.
3. Arslan N. Obezite ve probiyotikler. Turkiye Klinikleri J Ped Sci 2012;8(3):102-9.
4. Suzuki K, Simpson KA, Minnion JS, et al. The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation. Endocr J 2010;57(5):359-72.
5. İpekçi SH, Kebapcılar L. Obezite ve gastrointestinal sistem ilişkisi. Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Özel Dergisi 2013;6(1):65-71.
6. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. Nature 2012;489(7415):242-9.
7. Marchesi J, Shanahan F. The normal intestinal microbiota. Curr Opin Infect Dis 2008;3(1):16-23.
8. Çelebi G. Uygun A. İntestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. Güncel Gastroenteroloji 2013;17(2):148-57.
9. Frank DN, Amand ALS, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104(34):13780-5.
10. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al.Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005;308(5728):1635-8.
11. Penders J, Thijs C, Vink C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. Pediatrics 2006;118(2):511-21.
12. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. BMC Microbiol 2009;9(1):123.
13. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, et al. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: A fluorescence in situ hybridization study in mice. World J Gastroenterol 2005;11(8):1131-40.
14. Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108(Supplement 1):4586-91.
15. Ley RE. Obesity and the human microbiome. Curr Opin Gastroenterol 2010;26(1):5-11.
16. Wu X, Ma C, Han L, et al. Molecular characterisation of the faecal microbiota in patients with type II diabetes. Curr Microbiol 2010;61(1):69-78.
17. Duncan SH, Lobley G, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. Int J Obes (Lond) 2008;32(11):1720-4.
18. Koren O, Spor A, Felin J, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108(Supplement 1):4592-8.
19. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. Int J Obes (Lond) 2009;33(7):758-67.
20. Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, et al. Obesity alters gut microbial ecology. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102(31):11070-5.
21. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. nature. 2006;444(7122):1027-131.
22. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, et al. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. Am J Clin Nutr 2008;88(4):894-9.
23. Santacruz A, Collado MdC, Garcia-Valdes L, et al. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women. Br J Nutr 2010;104(01):83-92.

24. Kalliomäki M, Collado MC, Salminen S, et al. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. Am J Clin Nutr 2008;87(3):534-8.
25. Armougom F, Henry M, Vialettes B, et al. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in Lactobacillus in obese patients and Methanogens in anorexic patients. PloS One 2009;4(9):e7125.
26. Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, et al. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. Obesity 2009;17(10):1906-15.
27. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. Obesity 2010;18(1):190-5.
28. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 2011;473(7346):174-80.
29. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. Nature 2006;444(7122):1022-3.
30. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, et al. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. Appl Environ Microbiol 2007;73(4):1073-8.
31. Walker AW, Ince J, Duncan SH, et al. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. ISME J 2011;5(2):220-30.
32. Shen Q, Zhao L, Tuohy KM. High-level dietary fibre up-regulates colonic fermentation and relative abundance of saccharolytic bacteria within the human faecal microbiota in vitro. Eur J Nutr 2012;51(6):693-705.
33. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, et al. The effect of diet on the human gut microbiome: A metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. Sci Transl Med 2009;1(6):6ra14-6ra.
34. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill–Mix SA, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. Gastroenterology 2009;137(5):1716-24. e2.
35. Murphy E, Cotter P, Healy S, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: Relationship to diet, obesity and time in mouse models. Gut 2010;59(12):1635-42.
36. Zhang C, Zhang M, Wang S, et al. Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice. ISME J 2010;4(2):232-41.
37. DiBaise JK, Frank DN, Mathur R. Impact of the gut microbiota on the development of obesity: Current concepts. Am J Gastroenterol Suppl 2012;1(1):22-7.
38. Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104(3):979-84.
39. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. Diabetologia 2007;50(11):2374-83.
40. Festi D, Schiumerini R, Eusebi LH, et al. Gut microbiota and metabolic syndrome. World J Gastroenterol 2014;20(43):16079.
41. Park JS, Seo JH, Youn HS. Gut microbiota and clinical disease: Obesity and nonalcoholic fatty liver disease. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2013;16(1):22-7.
42. Uymaz B. Probiyotikler ve kullanım alanları. Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi 2010;16(1):95-104.
43. Roberfroid M, Gibson GR, Hoyles L, et al. Prebiotic effects: Metabolic and health benefits. Br J Nutr 2010;104(S2):S1-S63.
44. Clarke SF, Murphy EF, Nilaweera K, et al. The gut microbiota and its relationship to diet and obesity: New insights. Gut microbes 2012;3(3):186-202.
45. Hamad EM, Sato M, Uzu K, et al. Milk fermented by Lactobacillus gasseri SBT2055 influences adipocyte size via inhibition of dietary fat absorption in Zucker rats. Br J Nutr 2009;101(05):716-24.
46. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, et al. Effect of inulin on the human gut microbiota: Stimulation of Bifidobacterium adolescentis and Faecalibacterium prausnitzii. Br J Nutr 2009;101(04):541-50.
47. Parnell JA, Reimer RA. Prebiotic fibres dose-dependently increase satiety hormones and alter Bacteroidetes and Firmicutes in lean and obese JCR: LA-cp rats. Br J Nutr 2012;107(04):601-13.
48. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. Gut 2009;58(8):1091-103.