

# Obezite Kontrolünde Probiyotiklerin Etkinliğinin İncelenmesi

Arzu ATAKLI, Banu BAYRAM

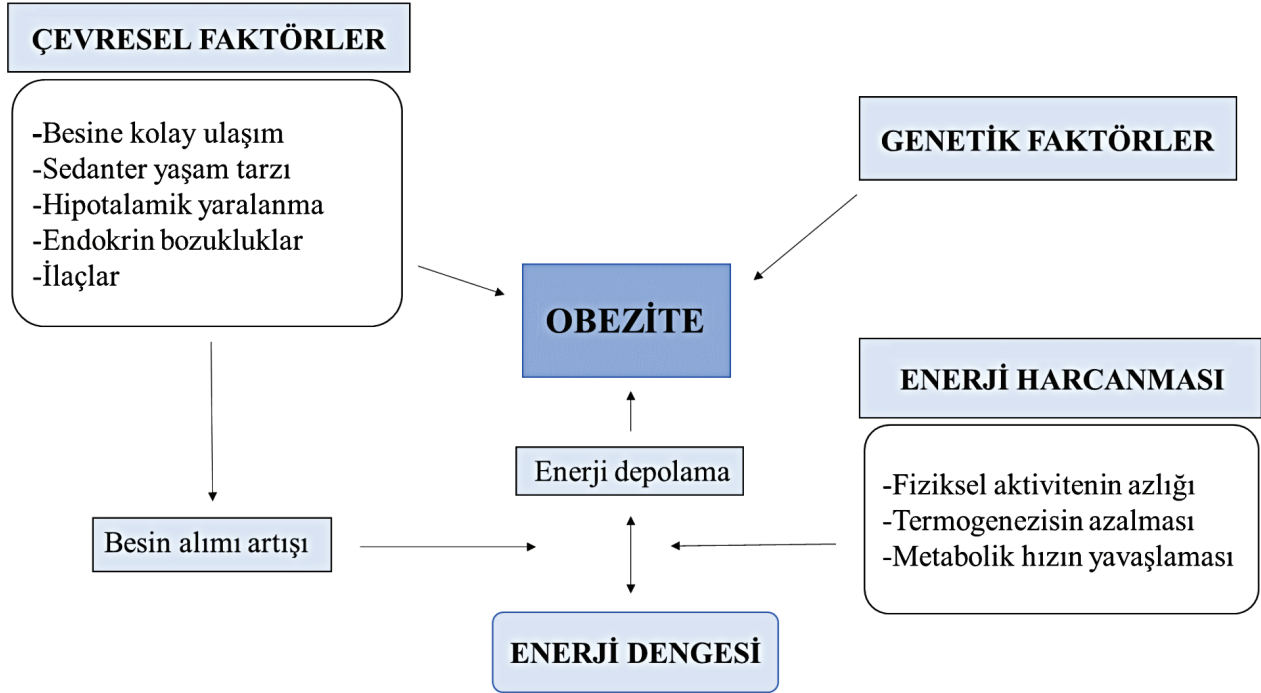
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

## GİRİŞ

Obezite vücuttaki yağ kütlelerinin bireyin sağlığını bozacak şekilde aşırı artması sonucu boya göre olması gereken ağırlığın artmasıdır. Son yıllarda giderek artan obezite hem yetişkinlerde hem de çocukluk çağına tüm dünyayı etkileyen ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Özellikle 1975 yılından bu yana yaklaşık 3 kat artmakla beraber Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2016 yılında fazla kilolu 1.9 milyardan fazla yetişkin bireyin 650 milyonunun obez olduğu bildirilmektedir. Beş yaş altı çocuklarda ise 2019 yılında 38 milyon obez ve fazla kilolu çocuk olduğu belirtilmektedir. Ülkemizdeki durumuna baktığımızda 2017 yılında yapılan Türkiye Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Prevalansı Hanehalkı Sağlık Araştırması verilerine göre 15 yaş ve üzeri fazla kilolu bireylerin sıklığı %35.6 ve obez bireylerin sıklığı ise %28.8 olarak bulunmuştur (1-3). Özellikle bel çevresinde ve iç organlarda oluşan yağlanma olarak tanımlanan abdominal obezite Tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner kalp hastalıkları başta olmak üzere pek çok hastalığa neden olmaktadır (4,5). Obez olan ve olmayan bireylerin mikrobiyotalarında görülen farklılıklar, obezitede mikrobiyotanın da rol oynadığını göstermektedir. Probiyotikler de bağırsak mikrobiyotasını düzenleyici görevleri bulunan gıda ürünleri olup obezite tedavisinde alternatif bir yöntem oluşturmaktadır. Bu derlemede probiyotiklerin obezite üzerine etki mekanizmaları ve bu konu hakkında yapılan *in vivo* ve klinik çalışmalardan bahsedilecektir.

## OBEZİTENİN PATOGENEZİ

Genel olarak aşırı kalori alımı ve yetersiz kalori harcaması ile tanımlanan obezite kompleks, çok faktörlü bir hastalıktır. Dengesiz beslenme, yetersiz fiziksel aktivite, psikolojik, genetik, metabolik ve hormonal bozukluklar obeziteye neden olabilmektedir. Yağ ve şeker miktarı çok yüksek olan besinlerin hızlı tüketimi, gece yemek yeme alışkanlıkları, bireylerin yaşadığı üzüntü, stres gibi durumlarda daha fazla yemeye meyilli olması, hareketsiz yaşamın artması obezitenin en sık nedenleri olarak kabul edilmektedir (6-8). Bireylerin kilo almasına çevresel faktörlerin yanında hormonal ve metabolik bozukluklar da sebep olmaktadır. Vücuttaki enerji homeostazından sorumlu beyin merkezlerinden hipotalamustaki yeme merkezi beyindeki tokluk merkezinin sinyalleri tarafından kontrol edilmektedir ve bu bölgede bir hasar olduğunda (tümör, travma, cerrahi operasyon, enfeksiyon) tokluk merkezi işlevini yapamayarak yeme merkezi baskılanmamaktadır. Bu durumda kişinin tokluk hissetmeyerek devamlı yemek yeme hali hipotalamik obeziteye neden olabilmektedir (8,10). Obeziteyi etkileyen faktörler ve enerji dengesi Şekil 1'de gösterilmiştir (12). Sinir sistemiyle gastrointestinal sistem arasındaki çift yönlü etkileşimle vücudun enerji depoları ile ilgili bilgi beyine ulaşmaktadır. Özellikle bağırsak hormonları gastrointestinal sistemdeki bilgiyi "beyin bağırsak aksı" ile sinir sistemindeki iştahı kontrol eden merkezlere iletmektedir. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişimlerin obeziteyi etkilediği yapılan çalışmalarda görülmüştür. Bireylerin bağırsakların-



**Şekil 1.** Enerji dengesi ve obeziteyi etkileyen faktörler (12)

daki mikroorganizmaların gen ekspresyonlarını ve hormon düzenleyici mekanizmaları aktive ederek bağırsakta glukoneogenezini etkileyebildiği bildirilmektedir (8,9). Bununla beraber yine kullanılan bazı ilaçlar bireylerin kilo alma potansiyelini artırabilmektedir. Özellikle glukokortikoidler protein kinaz aktivitesinde değişiklik yaparak iştahı arttırmaktadır. Antipsikotik ilaçların dopamini azaltması iştahın artmasına ve kilo artışına neden olmaktadır (8,11).

## OBEZİTENİN TEDAVİSİ

Obezitenin tedavisini; yeterli ve dengeli beslenme, fiziksel aktivitenin artması, davranış tedavisi oluşturmaktadır. Bu tedavi yöntemleri yeterli olmadığında gerekli durumlarda ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi uygulanabilmektedir (13).

Obezitenin tıbbi beslenme tedavisindeki amaç, enerji açığı oluşturularak minimum kas kaybıyla vücuttaki yağ kütlesinin azalması ve ideal kiloya ulaşılarak verilen kilonun korunmasıdır. Bununla beraber obeziteye neden olan beslenme alışkanlıkları değiştirilerek yeterli ve dengeli beslenme alışkanlıklarının yaşam boyu devam ettirilmesi gerektiği belirtilmektedir (15). Egzersiz tedavisi yaşam tarzı değişikliğinin önemli bir bölümüdür. Sağlıklı beslenmeyle beraber yapılan düzenli fi-

ziksel aktivitenin kilo kaybı sağlanırken yağ kütlesi kaybının artmasında, kas kütlesi kaybının engellenmesinde ve obezite ile ilişkili sağlık problemlerini azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (14,15). Bilişsel davranışsal tedavi, kilo alınmasına sebep olan beslenme ve fiziksel aktivite ile ilgili olumsuz davranışları azaltmayı ve olumlu yönde değiştirmeyi amaçlanmaktadır. Bununla beraber yapılan çalışmalarda davranışsal tedavi uygulanan bireylerin kilo verme başarısının üç kat arttığı bildirilmektedir (14,17).

Obezitede farmakolojik tedavi hastanın beden kitle indeksinin (BKİ)  $\geq 27-30 \text{ kg/m}^2$  olması, obeziteyle ilişkili komorbiditeleri (diyabet, hipertansiyon, kalp damar hastalıkları, dislipidemi, vb.) olması ve beslenme tedavisi ile uygulanan fiziksel aktiviteyi içeren davranışsal tedavisinin etkili olmadığı durumlarda uygulanmaktadır (14,16). Obezite tedavisinde kullanılan cerrahi tedavi; daha önce beslenme tedavisi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo kaybı sağlayamayan, BKİ'si  $> 40 \text{ kg/m}^2$  olması veya BKİ  $35-40 \text{ kg/m}^2$  olan ve obezite ile ilişkili diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, uyku apnesi gibi en az bir hastalığın görülmesi durumunda uygulanmaktadır (13). Bariatrik cerrahi de denen bu yöntemde amaç kişinin mide hacminin küçültülüp kilo vermesi sağlanarak yaşam kalitesini arttırmaktır (16,18).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda obez bireylerle normal bireylerin bağırsak florasının birbirinden farklı olduğu gözlenmiş ve obezite tedavisinde bu tedavi yöntemlerine ek olarak kilo kaybında belli suşları içeren probiyotiklerin kullanılması ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (19).

## PROBİYOTİKLER

Probiyotikler, 2001 yılında DSÖ ve Birleşmiş Milletler Gıda Tarım Örgütü (FAO) tarafından yeterli miktarda kullanıldığında konağın sağlığına faydalı olan mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (20). Probiyotikler tek bir tür mikroorganizma veya birkaç türün karışımı olarak bulunabilmektedir. En yaygın kullanılan probiyotik mikroorganizmalar; *Lactobacillus* (*L. Acidophilus*, *L. Casei*, *L. Fermantum*, *L. Lactis*, *L. Gasseri*, *L. Paracasei*, *L. Plantarum*, *L. Rhamnosus*, *L. Reuteri* ve *L. Salivarius*), *Bifidobacterium* (*B. Bifidum*, *B. Breve*, *B. Lactis*, *B. Longum*), *Streptococcus* (*S. Thermophilus*) türleridir. Bu bakteriler laktik asit, asetik asit, propiyonik asit üreterek bağırsak pH'ını düşürmekte ve patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engellemektedir. Probiyotik mikroorganizmalar bağırsak epiteline tutunarak patojenlerin çoğalmasını engellemek için antimikrobiyal ürünler üreterek zararlı mikroorganizmaları ortamdan uzaklaştırmaktadır (21,22). Yapılan hayvan çalışmalarında bazı probiyotik mikroorganizmaların makrofaj ve lenfositlerin fagositik aktivitesini uyararak bağırsıklık yanıtı arttırdığı belirtilmektedir. Bununla beraber probiyotik mikroorganizmaların fizyolojik ve genetik farklılıkları nedeniyle sağlık üzerine etkilerinin suşlara özgü olduğu ve aynı türün spesifik suşunun gösterdiği etkiyi diğer spesifik suşun gösteremeyebileceği bildirilmektedir (23,24). Normal şartlarda sağlıklı bir insanın bağırsak florası dengesinin korunmakta olduğu fakat antibiyotikler, bağırsıklığı baskılayan ilaçlar, cerrahi operasyonlar, radyasyon gibi faktörlerin patojenik bakteri sayısında artışa sebep olarak dengenin bozulmasına neden olabileceği bildirilmektedir. Bu yüzden özellikle gastrointestinal hastalıklarda bağırsak florasının düzenlenmesi açısından probiyotiklerin yoğun olarak kullanıldığı belirtilmektedir. Bununla beraber son yıllarda obezite tedavisinde ve önlenmesinde probiyotiklerin kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır (25,26).

### Probiyotiklerin Obezite Üzerine Etkisi

Obez bireylerin bağırsak mikrobiyotasının normal ağırlıktaki bireylerden farklı olması ve bağırsak florasının enerji metabo-

lizmasındaki etkilerinin anlaşılmasıyla obezitenin tedavisinde ve önlenmesinde probiyotiklerin kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda vücut ağırlığının ve BKM'nin artması veya azalmasının bağırsaktaki bakterilerin modifikasyonlarıyla ilişkili olabileceği bulunmuştur (27). Probiyotikler temel olarak bağırsak mikrobiyotasında enerji metabolizması üzerine metabolit ve hormon kaynaklı olmak üzere iki mekanizma ile etki göstermektedir. Bağırsakta mikroorganizma tarafından üretilen metabolit kaynaklı mekanizmalar; kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üretimi, safra asidi metabolizmasının düzenlenmesi, konjuge linoleik asit üretimi ve metabolik endotoksemiden korumadır. Hormon üretimi kaynaklı mekanizma ise açlık kaynaklı adiposit faktör üretimidir. KZYA üretiminde sindirilmeyen polisakkaritlerin bağırsak mikrobiyotasındaki bakteriler tarafından fermente edildiği ve asetat, bütirat, propiyonat gibi fazla miktarda KZYA olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerin dışısında normal kilolu bireylere göre daha fazla miktarda KZYA olduğu gözlenmiştir. KZYA bağırsak epiteli hücrelerinde tokluk hormonlarının salgılanmasını artırarak enerji alımını bastırmaktadır. Diğer taraftan besinlerin emilimi artarak enerji üretiminde artış ve artan trigliserit deposuyla beraber metabolik problemler meydana gelmektedir. Obez bireylerin bağırsak mikrobiyotasındaki *Firmicutes* cinsi bakterilerin arttığı ve bu bakterilerin KZYA ile enerji elde ettiği gözlenmiştir (27,28).

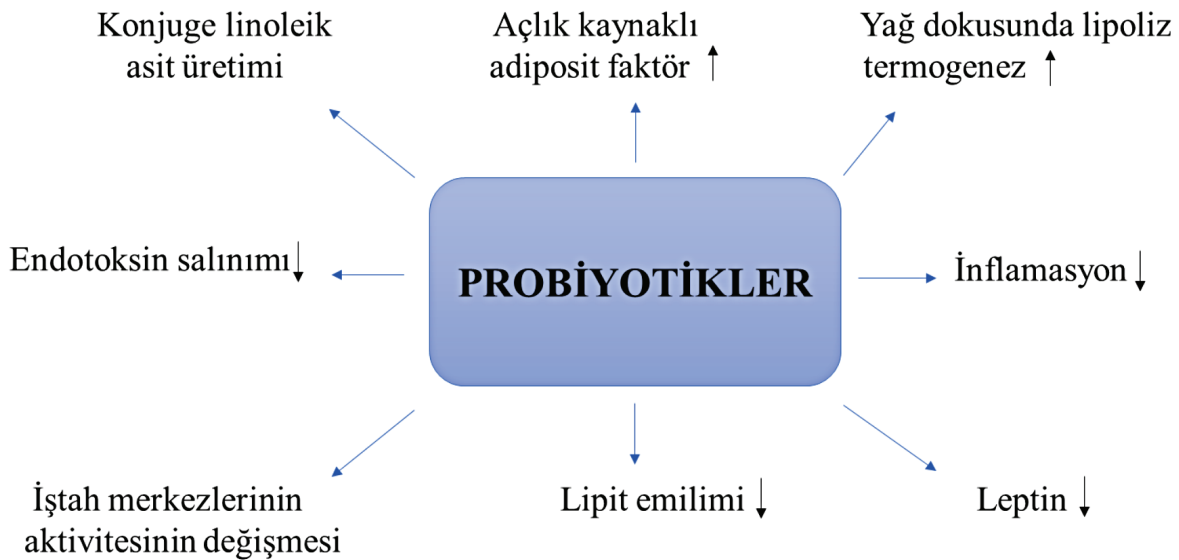
Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen diğer metabolit ise safra asitleridir. Mikrobiyal enzimlerin etkisiyle bağırsak mikrobiyotası safra asitlerini dekonjuge etmektedir. Safra asitleri lipid homeostazında rolü olan Farnesoid X reseptörü için ligand rolü oynayarak, bu reseptörün artmasına neden olmakta, böylelikle karaciğer ve ince bağırsakta ilgili genlerin ekspresyonunu sağlayarak safra asitlerinin sentezini, taşınmasını ve dolaşımı düzenlemektedir. Bu reseptörün artmasıyla birlikte karaciğerde trigliserit birikiminin arttığı belirtilmektedir (29). Obezitede artan plazma lipopolisakkarit (LPS) miktarı metabolik endotoksemi dahil olmakla beraber obezite başlangıcı ve insülin direnciyle alakalı inflamasyonu başlatarak pek çok metabolik düzensizliğe neden olmaktadır. Gram negatif bakterilerin artması ve yağlı beslenme sonucu bakteri lizisinden üretilen LPS büyük oranda emilir ve bunun sonucunda çeşitli proinflamatuvar yollar ve artmış oksidatif stres aktive edilmektedir (27,29). Bağırsak mikrobiyotası ve obezite arasındaki etkileşimi açıklayan bir başka mekanizma

ise konjuge linoleik asit üretimidir. Konjuge linoleik asidin anti-obezite etki göstererek yağ dokusunda azalmaya sebep olabildiği bildirilmektedir. Bifidobacterium cinsi bakterinin birçok türü (*B. breve*, *B. bifidum*, *B. pseudolongum*) ve *Lactobacillus rhamnosus*'un konjuge linoleik asit ürettiği belirtilmektedir (30).

Probiyotiklerin obezite üzerine hormon üretimi kaynaklı mekanizma ise açlık kaynaklı adiposit faktördür. Açlık kaynaklı adiposit faktör, vücutta lipoprotein lipazı inhibe ederek trigliseritlerden yağ asitlerinin ayrılmasını ve yağın dokular tarafından kullanılmasını önlemektedir. Yapılan çalışmalarda obez farelerin bağırsaklarında açlık kaynaklı adiposit faktörün az olduğu ve yağlardan daha fazla enerji elde edilmesine sebep olduğu belirtilmektedir (29). Yapılan çalışmalarda *L. paracasei* NCC246T'in 11 hafta boyunca takviyesi verilen farelerde yüksek yağlı bir diyet sürdürmelerine rağmen karın yağının ve vücut ağırlığının azaldığı gözlenmiştir. Probiyotik bakterinin kahverengi yağ dokusunda sempatik sinir sisteminde artış yaparak termogenezi artırdığı, beyaz yağ dokusunda ise lipolizi artırarak antiobezite etki gösterdiği bildirilmektedir (31). Jumpertz ve ark.nın 2011 yılında yapmış olduğu çalışmada obez bireylerin bağırsak mikrobiyotasındaki bakteri profilinin değişmesinin beslenme alışkanlıklarıyla yakından ilişkili olduğunu bildirilmektedir. Yüksek yağlı, basit şekerli ve liften fakir beslenmenin bağırsak disbiyozuna sebep olabi-

leceği belirtilmektedir (33,34). Bununla beraber obez bireylerin bağırsak mikrobiyotasında *Prevotella* ve *Bacteriodes*'in normal ağırlıklı bireylere göre daha fazla olduğu gözlenmiştir (32). Başka bir çalışmada *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'un farelere uygulanmasının bağırsak geçirgenliğini azalttığı, epitel hücreler arasındaki bağlantıyı geliştirdiği, plazma LPS ve proinflatuvar sitokinler gibi inflamasyona yol açan bileşenleri azalttığı gözlenmiştir (35,36). Şekil 2'te probiyotiklerin obezite üzerine etki mekanizmaları gösterilmiştir (28,37). Plasebo çift kör randomize kontrollü bir çalışmada 225 fazla kilolu ve obezde 6 ay boyunca *Bifidobacterium animalis Lactis* 420 (B420) ile beraber diyet lifi olan ve olmayan diyetin vücut yağına ve obeziteyle ilişkili parametrelere etkisi gözlenmiştir. B420 ve prebiyotik + B420 alan grubun bel çevresi, vücut ağırlığı, vücut yağ kütlesi ve enerji alımı azalırken yalnızca prebiyotik takviyesi alan grupta bir etki gözlenmemiştir. Bununla beraber B420 + prebiyotik takviyesi alan grupta vücut ağırlığı azalmasına rağmen serum LPS seviyesinin arttığı gözlenmiştir (38).

Razmpoosh ve ark. (2020) yapmış oldukları çalışmada, 70 fazla kilolu/obez kadın katılımcı iki gruba ayrılmış, katılımcılara 8 hafta boyunca düşük kalorili diyet ve düşük kalorili diyetle beraber 50 gram yüksek protein içeren probiyotikle zenginleştirilmiş yoğurt verilmiştir. Çalışma sonucu probiyotik verilen grupta trigliserit ve LDL kolesterol seviyelerinin,



Şekil 2. Probiyotiklerin obezite üzerine etki mekanizmaları (28,37)

BKİ, yağ yüzdesi ve bel çevresinin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir (39). Probiyotiklerin obezite üzerine etkisinde tek veya çift tür probiyotik süşun etkisini gözlemek için yapılan bir çalışmada 40 fareye *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium longum* ve bu iki bakteri süşuyla takviye edilmiş yüksek yağlı diyet uygulanmıştır. *B. longum* takviyesinin iki süşun karışımı olan grup ile *L. casei* takviyesi yapılan gruba kıyasla leptin seviyesi, yağ kütlesi, adiposit boyutu, lipoprotein lipaz ekspresyonunun düzenlenmesi açısından daha iyi sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir (40). Farelerle yapılan bir başka çalışmada *Lactobacillus rhamnosus GG*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium lactis* ile *B. breve* karışımı (B mix), *L. bulgaricus* ve *S. thermophilus* karışımı 2 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beraber takviye edilmiştir. Çalışma sonucunda B mix'in grubun kilo alımını, yağ birikimini, adiposit boyutunu, makrofaj ve CD4+ T hücreli infiltrasyonunu azaltarak lipit profilini iyileştirdiği, leptin ve sitokin salınımını düzenleyerek hem obeziteyi iyileştirdiği hem de önleyebildiği ifade edilmiştir (41). Canello ve ark. (2019) yapmış olduğu çalışmada 15 günlük düşük kalorili diyet uygulayan bireylerde kilo kaybı ve bağırsak disbiyozunda azalma gözlemiştir. Bu diyetle beraber probiyotik takviyesi alan grupta kilo kaybının daha fazla düştüğü, oksidatif stres belirteçlerin azaldığı ve konak metabolizması üzerine faydalı olan bağırsakta münin üreticisi *Akkermansia*'nın arttığı gözlemlenmiştir (42). Kobylak ve ark. (2018) yapmış olduğu çalışmada farelerde monosodyum glutamat ile indüklenen obezite üzerinde probiyotik ile beraber omega-3 takviyesinin obezite prevalansını, vücut ağırlığını ve insülin direncini önemli ölçüde azalttığı belirtilmiştir (43). Soya bazlı bir probiyotik içeceğin (*Enterococcus faecium* CRL 183 ve *Bifidobacterium longum* ATCC 15707) diyetle indüklenen farelerde vücut ağırlığı, fekal mikrobiyota bileşimi, inflamatuvar parametreler üzerindeki etkisini saptamak amacıyla yapılan çalışmada probiyotik takviyesi alan grupta yüksek yağlı diyet uygulayan gruba göre daha düşük bir kilo artışı gözlemlendiği belirtilmektedir. Çalışmada sonucunda soya bazlı probiyotik içeceğin düzenli tüketiminin kilo alımını yavaşlattığı, adiposit çapını azalttığı ve farklı metabolitlerin üretimi ile sitokin ekspresyonunu düzenleyerek bağırsak mikrobiyotasını düzenlediği bulunmuştur (44). Yapılan bir başka çalışmada fareler üç gruba ayrılarak 13 hafta boyunca yüksek yağlı diyet, yüksek sükrozlu diyet ve normal diyet uygulan-

mış, diyetin son dört haftası ise probiyotik takviyesi yapılmıştır. Çalışma sonucunda probiyotik takviyesinin hem yüksek sükrozlu diyet hem de yüksek yağlı diyet uygulayan grupta kilo alımını yavaşlattığı gözlenmiştir. Yüksek yağlı ve yüksek sükrozlu diyet uygulayan farelerin dışkı örneklerinde *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Prevotella* ve *Alloprevotella* gibi faydalı bakterilerin oranı azalırken *Bacteriodes*, *Alistipes*, *Anaerotruncus* gibi patojenik bakteri oranlarının arttığı görülmüştür. Çalışmada yüksek kalorili diyetlerin bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek obeziteye katkıda bulunduğunu; probiyotiklerin ise faydalı bakteri oranını artırarak bağırsak disbiyozunu düzenleyebileceği gösterilmiştir (45). Yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada katılımcılar normal diyet ve yaşam tarzı alışkanlıklarını sürdürerek müdahale grubuna 6 ay boyunca probiyotik takviyesi yapılmıştır. Çalışma sonucunda probiyotik takviyesi alan bireylerin vücut ağırlığı, bel çevresi, plazma lipit değerleri ve C-reaktif protein düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı gözlenmiştir. Bununla beraber üçüncü ayda bireylerde kısmi değişiklikler gözlemlendiği, anlamlı bir etkinin gözlenmesi için altı ay düzenli kullanılması gerektiği ifade edilmiştir (46).

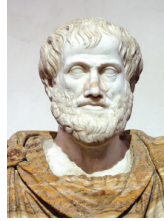
## SONUÇ

Obezite son yıllarda giderek artan ve tüm dünyayı etkileyen ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Çevresel, metabolik, hormonal, genetik ve psikolojik pek çok faktör obezite gelişiminde rol oynayabilmektedir. Yapılan çalışmalarda özellikle yüksek yağlı beslenmenin bağırsaktaki zararlı bakteri oranını artırarak mikrobiyotada inflamasyonun ve endotokseminin artmasına ve bunun sonucunda kilo alımına sebep olabileceği belirtilmektedir. Probiyotik takviyesinin bağırsak mikrobiyotasını olumlu etkileyerek obezitenin tedavisinde ve önlenmesinde etkili rolü olduğu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. Probiyotik takviyesinin bağırsak mikrobiyotasında *Bifidobacterium*, *Bacteriodes*, *Lactobacillus* ve *Proteobacteria*'nın oranının artmasına; *Firmicutes*, *Clostridium* ve *Actinobacteria*'nın oranının azalmasına sebep olarak kilo kaybına katkısı olduğu bulunmuştur. Sonuç olarak obez bireylerde probiyotik takviyesinin kilo kontrolüne ve genel sağlık durumuna faydalı olabileceği belirtilerek, probiyotiklerin obezite üzerindeki rolü hakkında spesifik tür ve dozaj ile ilgili net öneri yapılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. World Obesity, Prevalance of obesity. (İnternette) Erişim tarihi: 12.11.2020 <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/prevalence-of-obesity>
2. Türkiye Hanehalkı Sağlık Araştırması: Bulaşıcı Olmayan Hastalıkların Risk Faktörleri Prevalansı. Dünya Sağlık Örgütü Avrupa Bölge Ofisi, 2017,78-81.
3. Ersoy R, Çakır B. Obezite. Türk Tıp Dergisi 2007;1:107-16.
4. World Health Organization Expert Committee: Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. WHO Technical Report 1995;854:312-30.
5. Birinci Basamak Sağlık Kurumları için Obezite ve Diyabet Klinik Rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ankara, 2017;27-37.
6. Baysal A, Aksoy M, Besler T, et al. Beden Ağırlığının Denetimi, In: Baysal A, Aksoy M, Editors. Diyet El Kitabı. Ankara, Hatiboğlu; 2018;30-42.
7. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Ankara, 2018;63-90.
8. Pekkolay Z. Obezite patogenezi. Fırat Tıp Dergisi 2018;23:5-8.
9. Doğan A, Yaşar S, Kayhan S. Bağırsak-Beyin Aksı. Türk Nöroşir Derg 2018;28:377-79.
10. Fall T, Mendelson M, Speliotes EK. Recent advances in human genetics and epigenetics of adiposity: Pathway to precision medicine? Gastroenterology 2017;152:1695-706.
11. Bowles NP, Karatsoreos IN, Li X, et al. A peripheral endocannabinoid mechanism contributes to glucocorticoid-mediated metabolic syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 2014;112:285-90.
12. Gurevich-Panigrahi T, Pnigrahi S, Wiechec E, Los M. Obesity: Pathophysiology and clinical management. Curr Med Chem 2009;16:506-21.
13. Kayar H, Utku S. Çağımızın hastalığı obezite ve tedavisi. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2013;6:1-8.
14. McCafferty BJ, Hill JO, Gunn AJ. Obesity: Scope, lifestyle interventions, and medical management. Tech Vasc Interv Radiol 2020;23:1-8.
15. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation 2014;129(25 Suppl 2):S102-38.
16. Ryan DH, Kahan S. Guideline recommendations for obesity management. Med Clin North Am 2018;102:49-63.
17. Oğuz G, Karabekiroğlu A, Kocamanoglu B, Sungur MZ. Obezite ve bilişsel davranışçı terapi. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2016;8:133-44.
18. Sabuncu T, Kıyıcı S, Eren MA, Sancak S. Summary of bariatric surgery guideline of Society of Endocrinology and Metabolism of Turkey. Turk J Endocrinol Metab 2017;21:140-7.
19. Arslan N. Obezite ile barsak mikrobiyotası ilişkisi ve obezitede prebiyotikler ve probiyotiklerin kullanımı. Beslenme ve Diyet Dergisi 2014;42:148-53.
20. Cerdò T, Ruíz A, Suárez A, Campoy C. Probiotic, prebiotic and brain development. Nutrients 2017;9:1247.
21. İsmailoğlu Ö, Yılmaz HÖ. Probiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. Bandırma Onyedil Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi 2019;1:38-56.
22. Williams NT. Probiotics. Am J Health Syst Pharm 2010;67:449-58.
23. Bell V, Ferrão J, Fernandes T. Nutritional guidelines and fermented food frameworks. Foods 2017;6:65.
24. Binns N. Probiotics, prebiotics and gut microbiota. ILSI Europe 2013;110:23-8.
25. Hill C, Guarner F, Reid G, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2014;11:506-14.
26. Gıda Tarım Hayvancılık Bakanlığı, Türk Gıda Kodeksi Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği (2017), Sayı NO: 29960. [İnternet erişim tarihi 13.10.2020] Erişim adresi: [https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/Mevzuat/Talimat/BSB\\_Yonetmelik\\_Kilavuz.pdf](https://www.tarimorman.gov.tr/GKGM/Belgeler/Mevzuat/Talimat/BSB_Yonetmelik_Kilavuz.pdf)
27. Brusaferrero A, Cozzali R, Orabona C, et al. Is it time to use probiotics to prevent or treat obesity? Nutrients 2018;10:1613.
28. Arora T, Singh S, Sharma RK. Probiotics: Interaction with gut microbiome and antiobesity potential. Nutrition 2013;29:591-6.
29. Durmaz B. Bağırsak mikrobiyotası ve obezite ilişkisi. Turk Hij Den Biyol Derg 2019;76:353-60.
30. Zhang YJ, Li S, Gan R-Y, et al. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. Int J Mol Sci 2015;16:7493-519.
31. Tanida M, Shen J, Maeda K, et al. High-fat diet- induced obesity is attenuated by probiotic strain Lactobacillus Paracasei ST11 (NCC2461) in rats. Obes Res Clin Pract 2008;2:159-69.
32. Graham C, Mullen A, Whelan K. Obesity and gastrointestinal microbiota: a review of associations and mechanisms. Nutr Rev 2015;73:376-85.
33. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, et al. Energy-balance studies reveal several associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. Am J Clin Nutr 2011;94:58-65.
34. Leo EEM, Ortega AMM, Campos MRS. Gut Microbiota Alterations in People With Obesity and Effect of Probiotics Treatment. In: Diet, Microbiome and Health, Ed: Holban AM, Grumezescu AM, Academic Press, 2018;111-29.
35. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet- induced obesity and diabetes in mice. Diabetes 2008;57:1470-81.
36. Sharafedinov KK, Plontnikova OA, Alexeeva RI, et al. Hypocaloric diet supplemented with probiotic cheese improves body mass index and blood pressure indices of obese hypertensive patients- a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. Nutr J 2013;12:1-11.
37. Sivamaruthi BS, Kesika P, Suganthi N, Chaiyasut C. A review on role of microbiome in obesity and antiobesity properties of probiotic supplements. Biomed Res Int 2019;2019:3291367.
38. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, et al. Probiotic with or without fiber controls body fat mass, associated with serum zonulin, in overweight and obese adults-randomized controlled trial. EBioMedicine 2016;13:190-200.
39. Razmpoosh E, Zare S, Fallahzadeh H, Safi S, Nadjarzadeh A. Effect of a low energy diet, containing a high protein, probiotic condensed yogurt, on biochemical and anthropometric measurements among women with overweight/obesity: A randomised controlled trial. Clin Nutr ESPEN 2020;35:194-200.
40. Karimi G, Jamaluddin R, Mohtarrudin N, et al. Single-species versus dual-species probiotic supplementation as an emerging therapeutic strategy for obesity. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2017;27:910-8.

41. Roselli M, Finamore A, Brasili E, et al. Beneficial effects of a selected probiotic mixture administered to high fat-fed mice before and after the development of obesity. *J Funct Foods* 2018;45:321-9.
42. Canello R, Turrone S, Rampelli S, et al. Effect of short-term dietary intervention and probiotic mix supplementation on the gut microbiota of elderly obese women. *Nutrients* 2019;11:1-16.
43. Kobylak N, Falalyeyeva T, Boyko N, et al. Probiotics and nutraceuticals as a new frontier in obesity prevention and management. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;141:190-9.
44. De Carvalho Marchesin J, Celiberto LS, Orlando AB, et al. A soy-based probiotic drink modulates the microbiota and reduces body weight gain in diet-induced obese mice. *J Funct Foods* 2018;48:302-13.
45. Kong C, Gao R, Yan X, Huang L, Qin H. Probiotics improve gut microbiota dysbiosis in obese mice fed a high-fat or high-sucrose diet. *Nutrition* 2019;60:175-184.
46. Núñez IN, Galdeano CM, de Moreno de LeBlanc A, Perdigon G. Evaluation of immune response, microbiota and blood markers after probiotic bacteria administration in obese mice induced by a high-fat diet. *Nutrition* 2014;30:1423-32.



ARISTOTELES  
(M  384-M  322)

Sıradan insanlar gibi konuŖ, bilge adamlar gibi d Ŗ n; b ylelikle herkes seni anlasın.