

Obezite ve Mikrobiyota

A. Emre YILDIRIM¹, Reskan ALTUN²

Gaziantep Şehitkamil Devlet Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Bölümü, Gaziantep
Medicana International Ankara Hastanesi, ²Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

Obezite son yıllarda dramatik olarak artmış, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde epidemik seviyelere ulaşmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 2008 yılında yaklaşık 1,5 milyar yetişkin fazla kilolu, 200 milyon erkek ve 300 milyon kadın obez olarak tanımlanmıştır. Bu rakamlar 1980 yılına göre erişkinlerde ikiye, çocuklarda ise üçe katlanmıştır (1). Obezite başta insülin direncine bağlı diyabet olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar, inme, kanser, astım, obstrüktif uyku apne sendromu, osteoartrit, safra kesesi hastalıkları ve yağlı karaciğer hastalıkları ile yakından ilişkilidir (2). Bu nedenlerle obezite epidemisi halk sağlığı ve ekonomi üzerinde ciddi bir sorun oluşturmaktadır.

Obezite etyolojisinde genetik faktörler ve yüksek enerji içeren diyet, sedanter yaşam gibi çevresel faktörler yer alır (3). Obezitenin temel sebebi diyetle enerji alımının artması ve sedanter yaşama bağlı enerji sarfının azalması ile ortaya çıkan pozitif enerji dengesidir. Genetik altyapı, kişiler arasındaki enerji harcama ve depolama kapasitesi arasındaki farklılıkları belirlemektedir. Epidemiyolojik verilere göre obezitedeki artış tamamen genetik yapı ve diyet değişiklikleri ile açıklanamaz (4). Barsak mikrobiyotasının enerji dengesi üzerinde rol oynayarak obezitenin ortaya çıkmasına yol açtığına dair kanıtlar hızla artmaktadır.

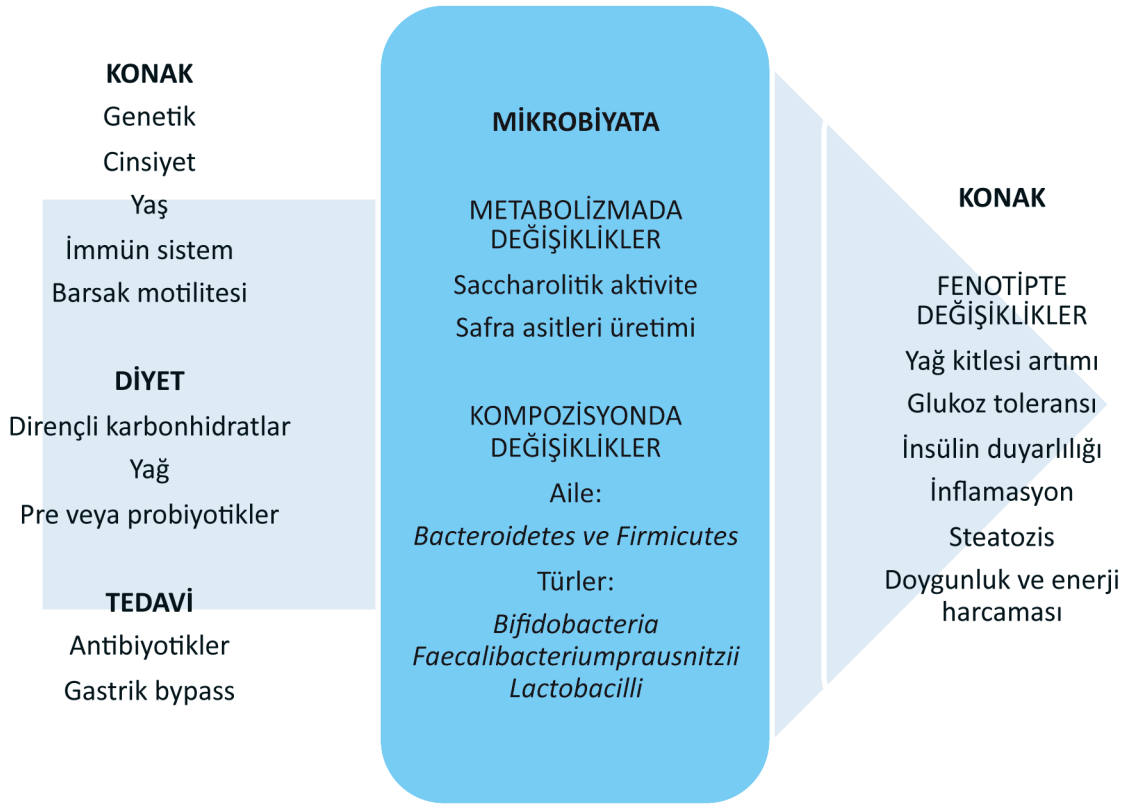
İnsan, %10 insan ve %90 mikrobiyal hücrelerin birleşiminden oluşan bir *süperorganizmadır* (5). İnsan ve mikrobiyal genomlar (hologenom) zaman içerisinde beraber gelişmiş, metabolizmaları ve varlıklarını sürdürebilme özellikleri ayrılamaz

şekilde birbirlerine karışmıştır. Bakteriler, virüsler ve bazı tek hücreli ökaryotların oluşturduğu mikroorganizmaların bir arada toplanması ile *mikrobiyata* meydana gelir. İnsan hücrelerinin %90'ının mikroorganizmalardan oluştuğu kabul edilirse, mobil bir kolonik petri kabı içerisinde seyahat eden yolcu gibi görüldüğümüz söylenebilir.

Barsak mikrobiyotası enerji ekstraksiyonunu artırıp, immün sistem modülasyonunu ve lipid metabolizmasını değiştirerek konak metabolizmasını etkiler. Mikrobiyatanın fiziksel varlığı ve metabolitleri bu etkilerden sorumludur. Son yıllarda toplanan kanıtlar göstermiştir ki barsak mikrobiyotası obezitenin, obezite ile ilişkili inflamasyon ve kardiyometabolik komplikasyonların ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır.

KONAK ve İNTESTİNAL BAKTERİLER

İntestinal mikrobiyata bir organ sistemi gibi fonksiyon gören trilyonlarca mikroorganizmanın oluşturduğu bir komplekstir. İnsan fetüsü mikrobiyolojik olarak sterildir ve doğum anında anneden ve çevreden kaynaklanan bakterilerce kolonize olur. Bu mikrobiyata sabit değildir ve anne sütü kesilip normal gıdalara geçinceye kadar çeşitli değişiklikler ortaya çıkar (6-8). Mikrobiyota kişiye özgü, kişinin yaşamı boyunca değişen endojen ve ekzojen faktörlere duyarlıdır. Normal barsak mikrobiyotası yaklaşık 200 yaygın bakteri türü ve 1.000'den fazla nadir görülen türden oluşmaktadır. Barsak mikrobiyotasının içeriği ve yoğunluğu, fizyolojik ve anatomik yapılarında



ki farklılıktan dolayı barsağın proksimalinden distaline, yüzeysel kısmından luminal kısmına değişiklik gösterirken kişinin yaşı, beslenme alışkanlıkları, coğrafik kökeni, yaşam tarzı, doğum şekli, antibiyotik kullanımı gibi çeşitli çevresel faktörlerden etkilenir. Sayı olarak barsağın distaline doğru gidildikçe ciddi bir artış söz konusudur. Yaklaşık olarak oral kavitede 300-500 özgün bakteriyel tür bulunurken midede $10^3/g$, ince barsaklarda $10^8/g$ ve kolonda $10^{12}/g$ bakteri bulunur (9,10).

Uzun yıllardır barsak mikrobiyomlarının taksonomik gruplarının veya özel türlerinin belirlenmesinde kültür bağımlı metodlar, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile birleştirilen metodlar, floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve jel bazlı metodlar gibi yöntemler kullanılıyordu. Fakat son yıllarda ucuz, verimli, kültür bağımlı olmayan poligenetik metod ve 16S rRNA sekanslama gibi yeni nesil sekans analizlerinin kullanılması ile yeni türlerin tanımlanması ve sınıflandırılması hızlanmıştır (11,12).

Bu yeni yöntemlerin kullanılması ile yapılan araştırmalarda daha geniş kapsamlı mikrobiyomlar saptanmış ve sınıflandırılmıştır. Sağlıklı insanlarda barsak mikrobiyotası *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* olarak 6 bakteriyel sınıfa ayrılabilir (13). *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* barsak mikrobiyotasının

%90'nını oluşturur. Sınıf düzeyinde incelendiğinde daha sık görülen zorunlu anaerop *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium* ve daha az sıklıkla fakültatif anaerop *Escherichia*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Lactobacillus* ve *Proteus* saptanmıştır (14).

Mikrobiyomların konağa çeşitli faydaları vardır. Bir dizi geniş enzimatik reaksiyonda, konak homeostazında, mikrobese sentezinde, detoksifikasyon, epitel gelişimi ve bağışıklık sisteminde önemli rol oynarlar (15). Mikrobiyotanın en önemli faaliyetlerinden biri de alınan gıdalardan verimli kalori ekstraksiyonu (enerji hasatı) sağlamasıdır. Alınan ve sindirilemeyen polisakkaritlerden fermentasyon yolu ile kısa zincirli yağ asidi (KZYA) oluşturması buna bir örnektir. Bunun net etkisi günlük diyetten 100 kcal daha fazla kalori sağlamasıdır (16). Mikrobiyata aynı zamanda K vitamini, çeşitli B vitaminleri, H_2 , CO_2 , metan gazı, lizin üretimini ve amonyak-üre dönüşümünü gerçekleştirir (17). Ayrıca alınan yabancı bileşiklerin (xenobiyotikler) metabolize edilmesi ve karaciğer tarafından detoksifiye edilerek safra ile atılan bileşiklerin enterohepatik dolaşımının düzenlenmesinde rol alır (18). Mikrobiyomlar enterositlerin büyümesini uyarır ve bağışıklık sisteminin gelişimine yardım ederler. Bazı organizmalar bakteriyosin ürete-

rek patojenlerin yapışmasını bloke eder, immun yanıtı düzenleyip sekretuar IgA üretimini uyurarak *Clostridia* gibi patojenlerden konağı korurlar (19).

Mikrobiyomun konağın sağlığını pozitif yönde etkilemesi dışında nasıl olup da hastalığa neden olduğu bilinmemektedir. Neden olduğu hastalıklar; aşırı intestinal bakteri çoğalması, dispepsi, rosacea, irritabl barsak hastalığı, önceden tanımlanmıştır (20). Son zamanlarda mikrobiyomun inflamatuvar barsak hastalıkları, enfeksiyona bağlı ishaller, kolon kanseri, tip 2 diyabet ve obezite gibi sistemik hastalıkların patofizyolojisi yer aldığı düşünülmektedir (21).

MİKROBİYATA KOMPOZİSYONU ve OBEZİTE ARASINDAKİ İLİŞKİ

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, batı diyeti ile beslenen obez farelerin kolon mikrobiyotasında *Firmicutes*'in arttığı ve *Bacteroidetes*'in azaldığı saptanmıştır (22). *Bacteroidetes*'in sahip olduğu lipid ve karbonhidrat metabolizması ile ilişkili enzim genleri *Firmicutes*'e göre daha azdır (23). Bununla beraber *Bacteroidetes* ailesi içerisinde *Bacteroidetes thetaiotaomicron*'un konak gıda emilimi ve işlenmesini iyileştirdiği gösterilmiştir (24).

İnsan çalışmalarında obezlerde değişken *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı saptanmıştır. Çalışmaların bazıları *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının arttığını (25-27), bazıları ise vücut kitle indeksi ile *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı arasında ilişki olmadığını veya ters ilişki olduğunu göstermiştir (28-31). Turnbaugh ve arkadaşları obezlerde artmış *Actinobacteria*, azalmış *Bacteroidetes* saptarken *Firmicutes* miktarında ise anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (32). Obez hastalarda zayıf kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı sayıda fazla *Lactobacillus* türünün (*Firmicutes* ailesinden) olduğunu bildiren çalışmalar da yayınlanmıştır (25). Diğer bir çalışmada artmış *Lactobacillus reuteri* ile azalmış *Lactobacillus casei/paracasei* ve *Lactobacillus plantarum* sayılarının obezite ile ilişkili olduğu savunulmuştur (26). Ayrıca obezlerde kilo kaybettirici diyet altında butirat üreten *Firmicutes* sayısının azaldığı da gösterilmiştir (33).

Bir diğer obezite ile ilişkili bakteri *Actinobacteria* ailesine mensup *Bifidobacterium*'dur. Bir çok çalışmada azalmış *Bifidobacterium* sayısı ile obezite arasında ilişki bulunmuştur (26,27,30,31,34). Anne sütü alan yenidoğanların intestinal mikrobiyotasında formül mama ile beslenen yenidoğanla-

ra göre daha fazla sayıda *Bifidobacterium* olduğu gösterilmiştir (23).

İnsanlar üzerinde yapılmış birçok çalışmada obezite ile bakteriyel tür arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çocuklar ve gebelerde kilo fazlası ile *Staphylococcus aureus* arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (31,34). Normal kilolu ile aşırı kilolu gebeler karşılaştırıldığında, *Bacteroidetes*'in sayıca azaldığı, *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae* ve *Escherichia coli*'nin arttığı gösterilmiştir (27). Obez çocuklarda *Faecalibacterium prausnitzii* (*Firmicutes* ailesinden) sayısının obez olmayanlara göre arttığı bildirilmiştir (35). Ayrıca obez adolesanların kilo vermesinden sonra *Bacteroidetes-Prevotella* türünün arttığı da gösterilmiştir (36).

Turnbaugh ve arkadaşları obez farelerde zayıflara göre çekal mikrobiyomda artmış Archaeons (arkebakterisi) gen etiketleri olduğunu göstermişlerdir (37). Archaeons bakteriyel fermentasyon etkinliğini artıran metanojenik organizmalardır. İnsan barsağının en önemli metanojenik Archaeons'u *Methanobrevibacter smithii*'dir. Bazı fare deneylerinde *Methanobrevibacter smithii* ve/veya *Bacteroidetes thetaiotaomicron* ile kolonize olmuş farelerde farkı organizmalar ile kolonize olanlara göre polisakkarit fermentasyon etkinliğinde artış gösterilmiştir (37,38). Zhang ve arkadaşları 3 obez insan ve 3 kontrol grubunu karşıladıktan sonra *Methanobacteriales*'in sadece obezlerde olduğunu savunmuştur (39). Daha sonraki insan çalışmalarında obezlerde ve aşırı kilolularda *Methanobrevibacter*'in düşük sayıda olduğu gösterilmiştir (25,26,30).

ADİPOZ DOKU ARTIMINDA MİKROBİYATANIN POTANSİYEL ETKİLERİ

Barsak mikrobiyotasının obezite ve ilişkili metabolik hastalıklar üzerindeki potansiyel etkisi üzerine birçok hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan ilki enerji ekstraksiyonu hipotezidir. İnce barsaklarda konağın sindirim enzimi olmadığı için sindirilemeyen dirençli nişasta ve fiberlerin mikrobiyata tarafından sindirilmesi ile ortaya çıkan KZYA'lerinin sağladığı ek enerji olarak tanımlanabilir. KZYA'leri asetat, propionat ve butirat kolonik mukoza tarafından emilerek lipid ve glukozun *de novo* sentezinde kullanılır (40). Bunun sonucunda günlük kalorinin %10'u kadar ek kalori sağlanır. Schwiert zayıf ve obezlerin fekal KZYA'lerini incelediğinde, KZYA'lerinin obezlerde %20 daha fazla olduğunu saptamıştır (30).

Backhed barsak mikrobiyatasının KZYA'leri ve lipopolisakkaridler gibi ürünleri ile konak gen ekspresyonunu düzenlediğini öne sürmüştür (41). Zayıf fenotipte fareler yüksek yağlı diyet ile beslendiği zaman, farelerin iskelet kası ve karaciğerlerinde fosforilize olmuş adenosin monofosfat ile aktive protein kinaz seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (42). Ayrıca açlık ile uyarılan yağ dokusu faktörünün mikrobiyata tarafından baskılanması lipopolisakkarit aktivitesinin artmasına ve beta oksidasyonda görevli "peroksisomal proliferator-aktive reseptör ko-aktivatör 1(Pgc-1)" in baskılanmasına neden olarak obezite gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (41).

Kısa zincirli yağ asitleri GPR41 ve GPR43 gibi 2 tane G protein aracılı reseptörün ligantıdır. GPR41 için ligand olan KZYA'leri fare kültürü adipositlerinde leptin ekspresyonunu uyarırken, asetat ve propionatın GPR43 üzerinden fare yağ hücrelerinde adipogenezisi uyardığı gösterilmiştir (43,44).

Enerji artımı ve depolanmasına ek olarak mikrobiyatanın pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar özellikleri de obezite gelişimi ile ilişkili olabilir. Bakteri duvarından salınan lipopolisakkaritler inflamasyonu başlatır ve Toll-like reseptörlerin ekspresyonunu artırır. Mikrobiyatanın konağın yeme davranışlarını ve insülin direnci gelişimini TLR5'e bağlı olarak düzenlediği saptanmıştır (45). Ayrıca barsak permeabilitesi ve adipogenezisi kontrol eden endokannabinoid sistem ile mikrobiyata arasındaki ilişki Muccioli tarafından gösterilmiştir (46).

ANTİBİYOTİK, PREBİYOTİK ve PROBİYOTİKLERİN MİKROBİYATA ÜZERİNDEN OBEZİTE TEDAVİSİNE ETKİSİ

Barsak mikrobiyatasının daha iyi anlaşılması ile antibiyotik, prebiyotik ve probiyotikleri içeren tedavi yaklaşımlarının obezite, diyabet ve ilişkili hastalıklar için yeni tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. Uzun yıllardır *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi probiyotikler ve yüksek fruktoz içeren mısır şurubu gibi prebiyotikler büyükbaş hayvanlara kilo aldırma için kullanılmaktadır. *Firmicutes* baskın obezite mikrobiyomuna kaymanın nedeni bu olabilir. Şimdi mikrobiyatanın daha iyi anlaşılması ile *Bacteroidetes* lehine bu durum geri çevrilebilir (47).

KAYNAKLAR

1. World Health Organization - Obesity and overweight - Fact sheet N°311 - Updated March 2011. [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html].
2. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006;444:860-7.

Cani ve arkadaşları yüksek yağ içerikli diyet alan obez farelere dört hafta boyunca ampicilin ve neomisin vermiş, sonuçta *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Bacteriodes-Prevotella* sayısının azalarak mikrobiyatanın değiştiğini göstermişlerdir. Ayrıca metabolik endotoksemi, sistemik inflamasyon, oksidatif stres ve yağ dokusundaki makrofaj infiltrasyonunun azaldığı saptanmıştır (48).

Yine aynı araştırmacılar bir insan çalışmasında prebiyotiklerin doyma ve intestinal hormonlar üzerine etkisini araştırmış, iki hafta süreli prebiyotik tedavisinin barsak mikrobiyata fermentasyonunu iyileştirdiği, açlık durumunu azalttığı ve postprandiyal glukoz cevabını düzelttiğini göstermişlerdir. Bu etkiler esnasında plazma glukagon benzeri peptid-1 ve peptid YY'nin arttığı saptanmıştır (49) .

Parnel ve Reimer obez ve fazla kilolu hastalarda oligofruktoz desteğinin kilo ve açlık üzerine etkisini araştırmış, on iki haftalık tedavi sonunda hastalarda kilo kaybı, kalori alımında azalma ve glukoz toleransında artma gözlenmiş, bu değişiklikler postprandiyal ghrelin azalması ve peptid YY'nin artmasına bağlanmıştır (50).

Lee ve arkadaşları probiyotik olarak *Lactobacillus rhamnosus*'u obez farelere sekiz hafta süre ile vermiş, süre sonunda farelerde kilo kaybı ve beyaz adipoz dokuda azalma olduğunu göstermiştir. Bu etkilerin adiposit boyutlarında azalmaya değil apoptozise bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir (51). Martin ve arkadaşları ise insan mikrobiyatası taşıyan fareleri *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus rhamnosus* ve plasebo ile beslemişler, plasebo ile karşılaştırıldığında probiyotik verilenlerde hepatik lipid metabolizmasının değiştiğini, plazma lipoprotein seviyelerinin azaldığını ve glikolizin arttığını göstermişlerdir (52).

Tedavi açısından bu erken bulgular değerli olmasına rağmen hiçbir tedavi obeziteye kür olacak kadar barsak mikrobiyatasını değiştirememiştir. Probiyotik, prebiyotik ve simbiyotiklerin enerji ekstraksiyonunu, endotoksemiye, yağ depolanmasını azaltıp, doyum ve enerji harcanmasını artırarak obezite riskini azaltacak potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir.

3. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840-6.
4. Raouf D. Obesity pandemics and the modification of digestive bacterial flora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:631-4.
5. Lederberg J. Infectious history. *Science* 2000;288:287-93.
6. Dai D, Walker WA. Protective nutrients and bacterial colonization in the immature human gut. *Adv Pediatr* 1999;46:353-82.
7. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, et al. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5:e177.
8. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-4.
9. Vajro P, Paoletta G, Fasano A. Microbiota and gut-liver axis: Their influences on obesity and obesity related liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:461-8.
10. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006;7:688-93.
11. Claesson MJ, O'Sullivan O, Wang Q, et al. Comparative analysis of pyrosequencing and a phylogenetic microarray for exploring microbial community structures in the human distal intestine. *PLoS ONE* 2009;4:e6669.
12. Petrosino JF, Highlander S, Luna RA, et al. Metagenomic pyrosequencing and microbial identification. *Clin Chem* 2009;55:856-66.
13. Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 2012;489:220-30.
14. Suau A, Bonnet R, Sutren M, et al. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environ Microbiol* 1999;65:4799-807.
15. DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, et al. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008;83:460-9.
16. Mackowiak PA. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982;307:83-93.
17. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Ann Rev Nutr* 2002;22:283-307.
18. Kinross JM, Von Roon AC, Holmes E, et al. The human gut microbiome: Implications for future health care. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10:396-403.
19. Tennyson CA, Friedman G. Microecology, obesity, and probiotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:422-7.
20. Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:759-64.
21. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-72.
22. Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008;3:213-23.
23. Kallus SJ, Brandt LJ. The intestinal microbiota and obesity. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:16-24.
24. Hooper LV, Wong MH, Thelin A, et al. Molecular analysis of commensal host-microbial relationships in the intestine. *Science* 2001;291:881-4.
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:e7125.
26. Million M, Maraninchi M, Henry M, et al. Obesity-associated gut microbiota is enriched in *Lactobacillus reuteri* and depleted in *Bifidobacterium animalis* and *Methanobrevibacter smithii*. *Int J Obes* 2012;36:817-25.
27. Santacruz A, Collado MC, 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;104:83-92.
28. Mai V, McCrary QM, Sinha R, Gleib M. Associations between dietary habits and body mass index with gut microbiota composition and fecal water genotoxicity: an observational study in African American and Caucasian American volunteers. *Nutr J* 2009;8:49.
29. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
30. Schwirtz A, Taras D, Schafer K, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010;18:190-5.
31. Collado MC, Isolauri E, Laitinen K, Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr* 2008;88:894-9.
32. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-4.
33. Duncan SH, Lohley GE, Holtrop G, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes* 2008;32:1720-4.
34. Kalliomaki M, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight. *Am J Clin Nutr* 2008;87:534-8.
35. Balamurugan R, George G, Kabeerdoss J, et al. Quantitative differences in intestinal *Faecalibacterium prausnitzii* in obese Indian children. *Br J Nutr* 2010;103:335-8.
36. 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* 2009;33:758-67.
37. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
38. Samuel BS, Gordon JI. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:10011-6.
39. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:2365-70.
40. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS ONE* 2012;7:e35240.
41. Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:15718-23.
42. Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:979-84.
43. Brown AJ, Goldworthy SM, Barnes AA, et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 2003;278:11312-9.
44. Dewulf EM, Cani PD, Neyrinck AM, et al. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR gamma related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *J Nutr Biochem* 2011;22:712-22.

45. 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.
46. Geurts L, Lazarevic V, Derrien M, et al. Altered gut microbiota and andocannabinoid system tone in obese and diabetic leptin-resistant mice: impact on apelin regulation in adipose tissue. Front Microbiol 2011;2:149.
47. Million M, Lagier JC, Yahav D, Paul M. Gut bacterial microbiota and obesity. Clin Microbiol Infect 2013;19:305-13.
48. 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.
49. Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, et al. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. Am J Clin Nutr 2009;90:1236-43.
50. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. Am J Clin Nutr 2009;89:1751-9.
51. Lee HY, Park JH, Seok SH, et al. Human originated bacteria, Lactobacillus rhamnosus PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. Biochem Biophys Acta 2006;1761:736-44.
52. Martin FP, Wang Y, Sprenger N, et al. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial-host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model. Mol Syst Biol 2008;4:157.



**JOHANN WOLFGANG VON GOETHE
(1749-1832)**

“Kişi kendini adayana kadar - geri çekilme olasılığını içeren kararsızlık hüküm sürer. Bu her zaman verimsizliğe yol açar, girişimciliği ve yaratıcılığı olumsuz yönde etkiler. Temel bir gerçek vardır ki, bunun yadsınması sayısız düşünceyi ve harika planı öldürür; kişi kendini bir amaca adadığında, evren onunla işbirliği yapar. Başka türlü asla oluşmayacak güçler ortaya çıkarak kişiye yardım eder. Kişinin verdiği karar sonucunda kendini destekleyen bir olaylar zinciri gerçekleşir; aklının ucundan bile geçmeyen her türlü beklenmedik olay ve yardımla karşılaşır. Düşleyeceğiniz her şey için yola koyulabilirsiniz. Yürekliplik, içinde zekâyı, gücü ve büyüyü barındırır. Hemen başlayın!..”