



Obezite ve Mikrobiyota Etkileşimlerine Genel Bakış

Jale Çatak^{1*}, Esra Yıldırım Servi², Nureslem Memiş³

^{1*} İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye, (ORCID: 0000-0002-2718-0967), jalecatak@gmail.com

² İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID: 0000-0001-5094-5828), esrayildirim.yl@gmail.com

³ İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye (ORCID: 0000-0002-8360-7865), eslemmemis@gmail.com

(İlk Geliş Tarihi 10 Mayıs 2021 ve Kabul Tarihi 22 Aralık 2021)

(DOI: 10.31590/ejosat.935513)

ATIF/REFERENCE: Çatak, J., Yıldırım Servi, E. & Memiş, N. (2021). Obezite ve Mikrobiyota Etkileşimlerine Genel Bakış. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*, (31), 275-291.

Öz

Bağırsak florasının dengesizliği olarak adlandırılan disbiyoz, obeziteyle ilişkilendirilmektedir. Disbiyoz, bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olmaktadır, böylece sistemik dolaşımda lipopolisakkarit seviyeleri yükselmekte ve inflamasyon gelişmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının bir diğer rolü ise diyetten enerji ekstraksiyonunu ve endokannabinoid sistemi modüle etmesidir. Bununla birlikte bağırsıklıkla etkileşim halindedir. Obezitede görülen inflamasyon, artmış endokannabinoid sistem aktivitesi, bağırsak ve bağırsıklık değişiklikleri; bağırsak mikrobiyotasını umut verici bir terapötik hedef yapmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının, probiyotik, prebiyotik, egzersiz ve fonksiyonel besinler gibi bileşenlerle modülasyonunun, obezite ve obeziteyle ilişkili bozuklukları iyileştirmede güçlü bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota, Obezite, Bağırsıklık, Beslenme, Probiyotik, Prebiyotik.

Overview of Obesity and Microbiota Interactions

Abstract

The gut microbiota has a symbiotic relationship with its host and can help many physiological events. Dysbiosis, called imbalance of the gut microbial population, is associated with obesity. Dysbiosis causes increased intestinal permeability, so in the systemic circulation, lipopolysaccharide levels rise, and inflammation develops. Another role of the gut microbiota is that it modulates energy extraction from the diet and the endocannabinoid system. However, it interacts with immunity. Inflammation, increased endocannabinoid system activity, and intestinal and immune changes in obesity make the gut microbiota a promising treatment target in obesity. It is thought that modulation of the gut microbiota with components such as probiotics, prebiotics, exercise, and functional foods may be a powerful approach to improving obesity and obesity-related disorders.

Keywords: Microbiota, Obesity, Immunity, Nutrition, Probiotic, Prebiotic.

* Sorumlu Yazar: jalecatak@gmail.com

1. Giriş

Obezite, vücutta aşırı derecede yağ birikimi olarak tanımlanan ciddi bir hastalıktır (Hu ve ark, 2020; Muscogiuri ve ark, 2019). Genellikle 30 kg/m²'den yüksek beden kütle indeksine (BKİ) sahip bireyler obez olarak kabul edilmektedir (Hiel ve ark, 2020). 2016 yılında 1,9 milyardan fazla yetişkinin aşırı kilolu olduğu bildirilirken, 650 milyonun üzerinde obez insan bulunmaktaydı (Faintuch J. ve Faintuch S., 2019; Hu ve ark, 2020). Bu veriler, obezite prevalans ve insidansının son otuz yılda gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hızla yükselmesiyle uyum göstermektedir (Lin ve ark, 2016; Wang ve ark, 2020). Obezitenin görülmesindeki bu çarpıcı artış sağlık açısından birçok olumsuz etkiye sahiptir (Moran ve Shanahan, 2014). Çünkü obezite, birçok organ ve sistemi etkileyerek kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, kanser, Tip 2 diyabet ve bilişsel bozukluklar dahil olmak üzere birçok komorbiditeyi ortaya çıkarmaktadır (Biyong ve ark, 2020; Dong ve ark, 2016; Luck ve ark, 2019; Gizlici ve Çatak, 2019). Obezite veya aşırı kilolu olması nedeni ile her yıl en az 2,6 milyon insan kalp krizi geçirme ve böyle bir süreç ile ilişkili patolojiler nedeniyle ölme riski ile karşı karşıyadır (Nunez ve ark, 2014). Son yirmi yılda elde edilen gözlemsel bulgular, bağırsak mikrobiyotasının metabolik sağlığa etki ettiğini ve disbiyozu uğraması durumunda; obezite, Tip 2 diyabet, alkolsüz karaciğer hastalığı, kardiyometabolik hastalıklar ve malnutrisyon gibi metabolik bozukluklara neden olduğunu göstermiştir (Ballini ve ark, 2020; Fan ve Pedersen, 2020; Nakamura ve ark, 2020).

Bağırsak mikrobiyota dengesizliği (disbiyoz); esas olarak besin alımını, enerji düzenlenmesini ve yağ depolanmasını modüle ederek, bağırsıklık, sinir veya metabolik yollar aracılığıyla bağırsak-beyin eksenini etkileyerek obezite ve obeziteyle ilişkili metabolik bozukluklara yol açmaktadır (Araujo ve ark, 2017; Hiel ve ark, 2020; Palmas ve ark, 2021; Wang ve ark, 2020). Bu nedenle, ortaya çıkan kanıtlar bağırsak mikrobiyotasını obezite ile ilişkilendirmektedir (Kim ve ark, 2017; Mojsak ve ark, 2020; Palmas ve ark, 2021). Bağırsak mikrobiyotası ve obezite arasındaki etkileşimlerin tanımlanmasıyla; bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu olumlu yönde değiştiren probiyotik ve prebiyotikler gibi diyet araçları, obeziteyi modüle etme potansiyeli barındırdığı için yeni bir terapötik hedef olarak ilgi toplamıştır (Kim ve ark, 2017; Klancic ve Reimer, 2020). Bağırsak mikrobiyota bileşimindeki bir değişikliğin farklı hastalıklarla bağlantılı olduğu düşünüldüğünde, bağırsak mikrobiyota bileşiminin diyet müdahalesiyle modülasyonu umut verici bir terapötik yolu temsil etmektedir (Schroeder ve Backhed, 2016; Thomaz ve ark, 2020; Wang ve ark, 2020).

2. Obezite

Obezite; çok faktörlü bir etiyolojiye sahiptir (Klancic ve Reimer, 2020; Zhao, 2013; Quiroga ve ark, 2020). En yaygın nedeni; enerji alımı ve harcanması arasındaki enerji dengesizliğidir (Kim ve ark, 2017; Li ve ark, 2017; Miyamoto ve ark, 2019; Çatak ve ark, 2019; Çatak ve ark, 2021a). Bu dengesizlik, metabolitler ve hormonlar yoluyla çoklu yolları etkileyerek adipositlerin fazla enerjiyi trigliserit olarak depolamasına ve böylelikle aşırı yağ birikimine neden olmaktadır (Mishra ve ark, 2016; Miyamoto ve ark, 2019). Diğer etiyolojik faktörler arasında; kalitesi düşük bir diyet, insülin direnci, sistemik inflamasyon ve genetik yatkınlık yer almaktadır

(Legrand ve ark, 2020; Nunez ve ark, 2014). Genetik yatkınlık hem insan genomunu hem de çeşitli epitelyal yüzeylerde bulunan vücut mikrobiyotasını oluşturan çoklu mikroorganizmaların metagenomlarını içerir (Legrand ve ark, 2020). Bireyler, genetik varyasyonlar nedeniyle obeziteye yatkın hale gelebilir (Upadhyay ve ark, 2012). Obezite ile ilgili en iyi bilinen genler leptin (*ob*) ve leptin reseptörü (*db*) moleküllerini kodlamaktadır (Shen ve Maitin, 2015). *Ob* geninin enerji dengesini düzenlediği ve mutasyonunun; metabolik aktivitelere, yağ birikiminde, vücut ısısında ve ağırlığında düzenleme bozukluklarına neden olarak obezite gibi metabolik hastalıklara yol açtığı bilinmektedir (Lin ve ark, 2016). İnsan genomu çapında ilişkilendirme çalışmalarında, obeziteye katkıda bulunan bir dizi lokus tespit edilmiştir. Ancak bu çalışmaların önemli bir kısıtlılığı, obezitede yaygın olan çevresel etkileşimlerinin değerlendirilememesidir (Parks ve ark, 2013). Melanokortin-4-reseptör (*MCR4*), poligenik obezite ve bağırsak mikrobiyotası ile etkileşimde rol oynayan peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör (*PPAR γ*) ve güçlü şekilde obeziteye yatkınlıkla bağlantılı olan yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili (*FTO*) gen bölgesi çalışılmış en iyi obezite genleridir.

Bireyin genetik yapısı hastalık oluşumuna katkıda bulunan bir faktör olsa da çevresel faktörlerin modern obezite pandemisinin temel nedeni olma olasılığı daha yüksektir (Shen ve Maitin, 2015). Genetik faktörlere ek olarak, bağırsaktaki mikrobiyal topluluğun da insanlarda ve farelerde obeziteyi etkilediği, özellikle yetişkinlerde obezitenin altında yatan ana faktör olduğu gösterilmiştir (Kim ve ark, 2017; Lin ve ark, 2016; Quiroga ve ark, 2020). Bağırsak mikrobiyotasının genetik düzenleme altında karmaşık bir poligenik özellik oluşturduğu bilinmektedir (Parks ve ark, 2013; Zmora ve ark, 2019). Aynı genetik geçmişe sahip fareler benzer bir mikrobiyota kompozisyonuna sahiptir ve genotipe özgü bağırsak mikrobiyotası, konağın fenotipik özelliklerine katkıda bulunabilmektedir (Faintuch J. ve Faintuch S., 2019). Bununla birlikte yağ, rafine karbonhidrat ve enerji açısından zengin diyetlerin obezite salgınına katkıda bulunan en önemli çevresel faktör olduğu bilinir (Fan ve Pedersen, 2020; Miyamoto ve ark, 2019; Zhao, 2013; Çatak ve ark., 2015). Parks ve ark (2013) tarafından yapılan çalışmada, obezitede yaygın olan gen-diyet etkileşimlerinin değerlendirilmesi için erkek fareler, tipik bir fast food diyetini temsil eden yüksek yağ ve yüksek sakkaroz (HF/HS) diyetiyle *ad libitum* beslenmiş ve çoğu farede, ilk 2 haftada vücut yağında çarpıcı bir artış gözlenmiştir. Bu çalışmadan yola çıkarak; obezojenik ortama yanıt olarak meydana gelen vücut yağı değişikliklerinin, güçlü bir genetik düzenleme altında olduğu sonucuna ulaşılabılır. Çünkü 4 haftalık HF/HS beslenmesinden sonra çoğu fare vücut yağında daha fazla artışın olmadığı bir üst sınıra ulaşmıştır. Bağırsak mikrobiyotasının genetik faktörlerden etkilendiği fikrine uygun olarak, HF/HS beslenmesinden sonra genetik arka planın bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve plastisitesi üzerinde güçlü bir etkisi olduğu gözlenmiştir (Parks ve ark, 2013). Bağırsak mikrobiyotası, gerçekten de obezitenin patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (Moran ve Shanahan, 2014; Nakamura ve ark, 2020). Obezite patogenezinde yer alan mekanizmalar; bağırsak geçirgenliğinin artması, bağırsak mikrobiyotasının değişmesi ve kronik enerji fazlalığına ek olarak düşük dereceli inflamasyona yol açan yüksek düzeyde lipopolisakkarit (LPS) seviyeleridir (Everard ve Cani, 2013; Hiel ve ark, 2020; Moran ve Shanahan, 2014). Günümüzde, obezitenin klinik yönetimi, obeziteyle ilişkili bozuklukları tedavi etmeye yönelik olup beslenme ve

davranışsal yönetimleri içermektedir (Everard ve Cani, 2013; Nagano ve Yano, 2020).

3. Mikrobiyota

Mikrobiyota; taksonomik olarak tanımlanmış ve tanımlanmamış karmaşık ve heterojen bir ekosistem olup bakteri, arke, virüs, mantar ve diğerleri de dâhil olmak üzere insan vücudunun birçok bölgesinde bulunan mikrobiyal organizmaların toplamıdır (Bruce ve ark, 2015; Faintuch J. ve Faintuch S., 2019; Pascale ve ark, 2019). Bağırsak sistemi, insan vücudunun en yoğun kolonileşmiş ekosistemini içerir (Araujo ve ark, 2017; Fan ve Pedersen, 2020). Bağırsak kanalındaki mikropların sayısı yaklaşık 100 trilyon hücredir ve bu değer insan hücreleriyle aynı büyüklükte olduğu tahmin edilir (Araujo ve ark, 2017; Klancic ve Reimer, 2020). Bununla birlikte mikrobiyal genlerin, insan genomundaki genlerden yaklaşık 150 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir. Bu durum, mikrobiyotanın insan genomunda kodlanmamış çeşitli metabolik aktiviteler gerçekleştirmesini sağlar. Mikrobiyota, sanki 'ikinci bir genom' gibi, organizmanın genetik aktivitesinin %98'inden fazlasını gerçekleştirebilir (Klancic ve Reimer, 2020; Moran ve Shanahan, 2014; Pascale ve ark, 2019). Bireyler benzer çekirdek mikrobiyotayı paylaşırlar ancak çeşitlilik, tür ve gen işlevleri dahil olmak üzere sayısız farklılıkları vardır (Bakker ve Nieuwdorp, 2017; Nicolucci ve ark, 2017). Dinamik mikroorganizma popülasyonu; beslenme, sindirim, endokrin ve bağışıklık sistemlerinin modüle edilmesi, büyüme ve inflamasyon dâhil olmak üzere çok sayıda fizyolojik fonksiyona katılmaktadır (Bruce ve ark, 2015; Everard ve Cani, 2013; de Souza ve ark, 2015). Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotası, metabolik bir organ olarak da düşünülebilir. Gerçekten de sadece sindirilen besinlerin ve enerjinin toplanmasını kolaylaştırmakla kalmaz, aynı zamanda vitamin ve kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) gibi çok çeşitli biyoaktif bileşikler üretme ve düzenlemede görev alır (Bakker ve Nieuwdorp, 2017; Fan ve Pedersen, 2020; Pascale ve ark, 2019). Bağırsak mikrobiyal topluluğunun büyük çoğunluğu *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* ve *Verrucomicrobia* olmak üzere beş filumdan oluşur. (Bakker ve Nieuwdorp, 2017; Mojsak ve ark, 2020). *Firmicutes*'in temel üyeleri arasında *Clostridium*, *Lactobacillus* ve *Ruminococcus* cinslerinin yanı sıra bütirat üreticileri *Eubacterium*, *Fecalibacterium* ve *Roseburia* yer alır (Klancic ve Reimer, 2020; Mishra ve ark, 2016). *Bacteroidetes* üyelerinin diyet lifi için etkili bozucular oldukları bilinir ve *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Xylanibacter* cinslerini içerir (Schroeder ve Backhed, 2016). Bifidobakteriler, *Actinobacteria* içinde önemli bir cins olup endotoksin seviyelerini düşürdüğü ve mukozal bariyer işlevini iyileştirdiği kanıtlanmıştır (Cao ve ark, 2019; Klancic ve Reimer, 2020). Bununla birlikte, BMI daha yüksek olan kişilerde daha düşük düzeyde yoğunluk gösterirken, visceral yağlanma ile negatif bir korelasyon gösterirler (Klancic ve Reimer, 2020; Schroeder ve Backhed, 2016; Zhang ve ark, 2012). Diyetteki yüksek yağ/karbonhidrat oranının bağırsaktaki *Bifidobacterium* düzeyindeki artışı geciktirdiği ve bu durumun adipozite ve insülin direnci ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Zhang ve ark, 2012). *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* bilinen filogenetik kategorilerin %90'ından fazlasını oluşturur ve distal bağırsak mikrobiyotasına hakimdir (Moran ve Shanahan, 2014; Ly ve ark, 2011; Pascale ve ark, 2019). *Firmicutes*'in, lipoprotein lipaz inhibitör salınımı üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olduğu, dolayısıyla

enzimatik aktivitenin ve yağ olarak enerji birikiminin artmasına neden olduğu bildirilmiştir (Muscogiuri ve ark, 2019).

Bağırsak mikrobiyotası, doğuştan gelen immün yanıtı uyarak bağırsak hücrelerinin proliferasyonunu ve yenilenmesini indüklemek, patojen mikroorganizmaların çoğalmasını önlemek, sindirilemeyen karbonhidratların ve ksenobiyotiklerin metabolize edilmesi gibi birçok etkiyle konakçı bağırsak fizyolojisi üzerinde büyük bir pozitif etkiye sahiptir (Araujo ve ark, 2017; Fan ve Pedersen, 2020; Mishra ve ark, 2016). Bununla birlikte; enerji metabolizmasında rol oynayarak konakçı metabolik homeostaza katkıda bulunur (Bakker ve Nieuwdorp, 2017; Hu ve ark, 2020; Nagano ve Yano, 2020). Bağırsak mikrobiyotasının gelişimi erken çocukluk döneminde başlamakla birlikte; doğum yöntemi, emzirme, prematüre ve erken antibiyotik kullanımı dahil olmak üzere diyet, çevre ve çeşitli değişkenlerden etkilenir (Schroeder ve Backhed, 2016; Zmora ve ark, 2019; Quiroga ve ark, 2020). İnsanlarda gastrointestinal sistem doğumda steril iken, ilk neonatal bağırsak kolonizasyonu, doğum şekline bağlı olarak anne florası veya yakın çevredeki bakteriler tarafından belirlenir (Ly ve ark, 2011; Moran ve Shanahan, 2014). Sezaryen doğumun vajinal doğuma kıyasla erken çocuklukta obezite riskini artırıp artırmadığına dair farklı veriler mevcuttur (Moran ve Shanahan, 2014). Bununla birlikte, annelerdeki obezitenin bağırsak mikrobiyotası bebeğe aktarılırsa uzun vadeli metabolik bozuklukların erken yaşamda başlayabileceği kabul edilir (Klancic ve Reimer, 2020; Wilkins ve Reimer, 2021). Erken yaşamda bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerin, iştahı düzenleyen mekanizmalar üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu ve obezitenin başlangıcını teşvik ettiği bildirilmiştir (Mishra ve ark, 2016; Muscogiuri ve ark, 2019). Yaşamın ilk döneminde anne sütü birçok açıdan önemli olmakla birlikte bebeğe prebiyotik olarak oligosakkaritleri sağlayarak bağırsak mikrobiyotasının kolonizasyonunu da desteklemektedir (Fan ve Pedersen, 2020; Fitzpatrick ve Dhawan, 2019). Anne sütüyle beslenen 8 haftalık bebeklerde baskın bakteri türünün *Bifidobacterium*, formülle beslenen yenidoğanlarda ise *Bacteroides* türlerinin baskın olduğunu gösterilmiştir (Cao ve ark, 2019; Ly ve ark, 2011). Neonatal bağırsak mikrobiyal kolonizasyonu, dengeli bir bağışıklık tepkisinin teşvik edilmesi ve sürdürülmesi açısından önemlidir (Ly ve ark, 2011). Çünkü doğumdan itibaren mikrobiyota ve konakçı bağışıklık sistemi birlikte gelişir ve karşılıklı olarak birbirine bağlıdır (Moran ve Shanahan, 2014). Böylece, mikrobiyota, bağışıklık sisteminin gelişimini şekillendirir ve karşılığında bağışıklık sistemi mikrobiyotanın bileşimini şekillendirir (Cao ve ark, 2019; Moran ve Shanahan, 2014). Yaşamın ilk aylarında ortaya çıkan bakteri türleri karmaşıktır, bağırsak ortamındaki değişiklikler nedeniyle birçok geçici tür ortaya çıkabilir (Qiu ve ark, 2020). Bu durumda normal olgunlaşma bozularak mikrobiyal toplulukta bir dengesizliğe veya obezite riskini ve diğer bazı hastalıkları etkileyebilecek olan disbiyozis yol açabilmektedir (Cao ve ark, 2019; Klancic ve Reimer, 2020; Qiu ve ark, 2020). Bağırsak disbiyozis; inflamasyon, bağırsak geçirgenliği ve yüksek yağlı diyet (HFD) tüketimi ile tetiklenir (Araujo ve ark, 2017; Thomaz ve ark, 2020). Tüm bunlar bağırsak mikrobiyotasının bağırsak bariyer değişikliklerinin başlangıcında ve dolayısıyla obezitede metabolik endotoksemide rol oynadığını gösterir (Everard ve Cani, 2013). Bununla birlikte, deneysel modellerde bazı bağırsak mikrobiyal suşlarının kronik inflamasyonla ilişkili bağışıklık tepkilerini inhibe ettiği gösterilmiştir (Ly ve ark, 2011).

Görüldüğü üzere, bağırsak mikrobiyotası, konakçı bağışıklığının düzenlenmesinde, bağırsak endokrin ve nörolojik sinyalleme düzenlemede, toksinleri ortadan kaldırmada ve konakçıyı etkileyen çok sayıda bileşik üretimde önemli rollere sahiptir (Fan ve Pedersen, 2020; Thomaz ve ark, 2020). Mikrobiyotadan türetilen metabolitler, vücuttaki uzak organlara sinyal göndererek bağırsak bakterilerinin bağışıklık ve hormon sistemine, beyne (bağırsak-beyin eksen) ve konak metabolizmasının yanı sıra konakçının diğer işlevlere bağlanmasını sağlar (Moran ve Shanahan, 2014; Schroeder ve Backhed, 2016). Mikrobiyotada üretilen bu metabolitlerin profili; bağırsak mikrobiyotasının bileşimine, konakçı genetiği ve fizyolojisine bağlıdır (Shen ve Maitin, 2015). Mikrobiyota, epitel bariyer işlevini teşvik ederek konakçı-mikrop etkileşimlerinde karşılıklı bir rol oynar (Everard ve Cani, 2013; Bakker ve Nieuwdorp, 2017; Li ve ark, 2017; de Souza ve ark, 2015). Benzer çevre koşulları ve besinler için rekabet, bakteri kolonizasyonunu kısıtlar ve bakteri türleri arasında rekabete yol açar (Schroeder ve Backhed, 2016). Çeşitli faktörlerden dolayı; bu mikrobiyal toplulukların dengesizliği –disbiyoz- ; sistemik inflamasyon, alerji, kanser, gastrointestinal bozukluklar, obezite ve metabolik komorbiditelerin gelişimi ile ilişkilidir (Dong ve ark, 2016; de Souza ve ark, 2015; Quiroga ve ark, 2020). Üstelik birçok hastalığın kökeninin bozuk bağırsak mikrobiyota bileşiminden veya potansiyel olarak uzak organlara sinyal veren mikrobiyal metabolitlerden kaynaklandığını gösteren veriler mevcuttur (Fan ve Pedersen, 2020; Hu ve ark, 2020; Schroeder ve Backhed, 2016; Çatak ve ark., 2021b). Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolitler, obezite patogeneğinde ve enerji dengesinin korunmasında yoğun bir etkiye sahiptir ve obezitenin gelişmesinde etiyolojik bir faktör olarak düşünülebilir (Mishra ve ark, 2016; Mojsak ve ark, 2020). Örneğin, bağırsak mikrobiyotası, metabolik bir ara ürün olarak insülin duyarlılığı ve inflamasyon ile ilgili olan süksinat üretir. Farelerde farmakolojik olarak süksinat konsantrasyonları artırıldığında, süksinatın kahverengi adipoz dokuda protein 1 (UCP1) bağımlı termojenez için bir itici güç olduğu, glikoz toleransını iyileştirdiği ve böylece diyetle indüklenen obeziteye karşı korumayı artırdığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, triptofanın mikrobiyal parçalanması durumunda, ortaya çıkan mikrobiyal katabolit olan indol, bağırsak epitel bariyer işlevlerini iyileştirmede, glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) salınımını artırmada rol oynadığı ve dolaylı olarak insülin salgılanmasını ve iştah düzenlemesini etkilediği bildirilmiştir (Fan ve Pedersen, 2020).

Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan mikroorganizmalar tarafından çeşitli nörotransmitterler ve sitokinler salınarak santral sinir sistemi uyarılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan mikroorganizmaların sentezlediği serotonin ve GABA gibi nörotransmitterlerin obezite patogenezindeki etkileri bilinmektedir. Serotonin, vücut ağırlığı homeostazisini kontrol eden melanokortin nörotransmitterdir. Merkezi sinir sistemindeki ana inhibitör ve hipotalamik sinaptik iletimde yer alan nörotransmitterlerden biri olan GABA, beslenmeyi uyarmaktadır ve hipotalamik ARC'deki agouti ile ilişkili protein eksprese eden nöronlar tarafından sinaptik salınımı enerji dengesinin normal düzenlenmesi için gereklidir (Torres-Fuentes ve ark., 2017).

Bağırsak mikrobiyota analizleri genellikle dışkı materyali kullanılarak yapılmaktadır (Schroeder ve Backhed, 2016). Yaş, coğrafi konum ve diyet gibi çevresel faktörler, dışkı mikrobiyota bileşiminde değişkenliğe neden olduğundan, belirli bakteri

gruplarıyla vücut ağırlığı arasındaki tutarsız ilişkilerin literatürde rapor edildiğini görmek şaşırtıcı değildir (Rabot ve ark, 2016). Dışkı mikrobiyota bileşiminin analizi değerli bir araç olup biyobelirteç görevi görebilir, ancak konakçı ile en yakın temasta bulunan mikropları doğru bir şekilde yansıtmayabilir (Schroeder ve Backhed, 2016).

4. Obezite ve Mikrobiyota Etkileşimleri

Obezite ve mikrobiyota arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar Şekil 1' de gösterilmiştir (Muscogiuri ve ark, 2019). Obezite; genetik ve çevresel faktörler arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklanır (Klancic ve Reimer, 2020; Lin ve ark, 2016; Parks ve ark, 2013). Obezitenin özellikleri arasında aşırı yağ birikimi, plazma lipid seviyelerinde önemli bir artış ve kronik, düşük dereceli inflamasyon yer alır (Wang ve ark, 2020). Obezite veya obeziteyle ilişkili yaşam faktörleri (diyet, ilaç, hijyen, antioksidan ve besinler) bağırsak ortamını değiştirebilmektedir (Legrand ve ark, 2020; Liu ve ark, 2017; Ly ve ark, 2011). Özellikle diyetin, bağırsak mikrobiyotası üzerindeki güçlü etkileri kanıtlanmıştır (Parks ve ark, 2013; Upadhyay ve ark, 2012; Zmora ve ark, 2019). Beslenme; konakçı ve mikrobiyota arasındaki bağlantı noktasına diyet sinyalleri göndererek, homeostazi sürdürür veya hastalığa yatkınlık sağlar (Hiel ve ark, 2020; Zmora ve ark, 2019). Bağırsak mikrobiyotası ise diyetin etkilerine aracılık eder, böylece konakçı metabolizmasını ve metabolik bozuklukların görülme sıklığını değiştirir (Araujo ve ark., 2017; Everard ve Cani, 2013; Miyamoto ve ark, 2019). Üstelik, bazı diyet türleri mikrobiyal topluluğu değiştirebilir. Örneğin, tamamen hayvansal ürünlerden oluşan bir diyetin, safraya toleranslı bakterilerde (*Alistipes*, *Bifidobacteria* ve *Bacteroides*) zenginleşmeyi ve bitki polisakaritlerini metabolize eden *Firmicutes*'de tükenmeyi tetiklediği bildirilmiştir (Zmora ve ark, 2019). Bir bireyin bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, son zamanlarda obezitenin ortama olası bir katkı olarak tanımlanmıştır (Hiel ve ark, 2020; Hu ve ark, 2020; Klancic ve Reimer, 2020). Bazı çalışmalar, *Eubacterium ventriosum* ve *Roseburia intestinalis* gibi SCFA üreticilerinin çokluğunun obezite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Cao ve ark, 2019; Fan ve Pedersen, 2020).

Genel olarak, sağlıklı bir mikrobiyota zengin olma eğilimindedir (Faintuch J. ve Faintuch S., 2019; Hiel ve ark, 2020). Bağırsak mikrobiyal çeşitliliğinin azalması; inflamasyon, insülin direnci ve yağlanma ile ilişkilendirilir (Muscogiuri ve ark, 2019; de Souza ve ark, 2015; Zhang ve ark, 2012). Beklenildiği gibi, obezite mikrobiyota “sağlıklı” bir mikrobiyotada görülen normal özelliklerden çeşitlilik ve işlevsel olarak sapma gösterir (Faintuch J. ve Faintuch S., 2019; Muscogiuri ve ark, 2019). İnsanlarda obezite, zayıf kontrollere kıyasla mikrobiyal çeşitliliğin azalmasıyla ilişkilendirilir (Cao ve ark, 2019; Klancic ve Reimer, 2020; Liu ve ark, 2017). Altı aylıkken mikrobiyal çeşitliliği azalmış bebekler, 7 yaşında kontrollere göre daha fazla obezite riski altındadır. İmmün toleransın bağırsak mikrobiyotası tarafından desteklendiği bilindiğinden; obezite kadınların çocuklarında da mikrobiyal çeşitlilik azalmaktadır (Fitzpatrick ve Dhawan, 2019). Bakteri çeşitliliğinin azalması ve bakteriyel genlerin ekspresyonunun değişmesi, obeziteyle ilgili olan metabolik yolları etkilemenin ana nedeni olarak kabul edilir (Hiel ve ark, 2020; Mishra, Dubey ve Ghosh, 2016). Üstelik, insan bağırsağındaki bazı mikrobiyal türler, kilo alımına veya kilo neden olabilir (Mojsak ve ark, 2020). Örneğin; *Ruminococcus*, *Clostridium sensu stricto*, *Blautia*, *Romboutsia* ve *Dorea*, BMI ve serum lipidleri dahil olmak üzere vücut ağırlığı

göstergeleriyle pozitif; *Alistipes*, *Roseburia*, *Parabacteroides*, *Butyrivococcus*, *Bacteroides*, *Parasutterella* ve *Clostridium IV* ise negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Mojsak ve ark, 2020; Rosenbaum ve ark, 2015).

Hayvan modelleri ve insanlarda yapılan çalışmalar, obez bireylerin bağırsak mikrobiyotasının zayıf bireylerden farklı olduğunu doğrulamış ve obez mikrobiyotasının kilo verme, diyet, ilaçlar veya ameliyat yoluyla değiştirilebileceğini göstermiştir (Fan ve Pedersen, 2020; Nunez ve ark, 2014; Zhao, 2013). *Bifidobacterium* ve *Faecalibacterium prausnitzii* anti-inflamatuar etkilerle ilişkilidir. Buna ek olarak, yapılan takip çalışmasında çocukluk dönemindeki mikrobiyal bileşimin fazla kiloyu öngörebileceği gösterilmiş ve aşırı kilolu çocukların dışkı örneklerinde daha yüksek düzeyde *Staphylococcus aureus* ve daha düşük düzeyde *Bifidobacterium* bulunduğu tespit edilmiştir (Crovesy ve ark, 2020; Everard ve Cani, 2013). Yetişkinlerde ise özellikle *Eubacterium dolichum*, *Catenibacterium mitsuokai*, *Clostridium innocuum* ve *Lactobacillus reuteri* gibi mikroorganizmaların içeriklerinde obezite ile ilgili farklılıklar tespit edilmiştir (Cao ve ark, 2019; Muscogiuri ve ark, 2019). Obez bireylerin bağırsaklarında, zayıf olanlara kıyasla *Bacteroidetes* sayısının azaldığı ve *Firmicutes* sayısının arttığı belirlenmiştir (Liu ve ark, 2017; Souza ve ark, 2015; Zhao, 2013). Besin emilimi *Firmicutes*'in orantılı gösteriminde %20'lik bir artışla yaklaşık olarak 150 kcal artarken, *Bacteroidetes*'te %20 orantılı benzer düzeyde azaldığı düşünüldüğünde bu oran mantıklıdır (Cao ve ark, 2019; Moran ve Shanahan, 2014). Obezlerde *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) oranındaki artışın, enerji alımını, depolamayı veya adipoziteyi teşvik etmek için olası bir konakçı aracılı yanıtla ilişkilendirilebilir (Cao ve ark, 2019; Wang ve ark, 2020). Yağ veya karbonhidrat kısıtlanmalı bir diyetle kilo verdikten sonra, obez deneklerin mikrobiyotaları *Bacteroidetes* yoğunluğunda artış ve *Firmicutes*'te ise düşüş olmasıyla birlikte zayıf bireylerin mikrobiyotalarına benzemeye başlamıştır (Cao ve ark, 2019; Ly ve ark, 2011; Nunez ve ark, 2014). Ancak bu bulgular evrensel değildir (Moran ve Shanahan, 2014; Rabot ve ark, 2016). İnsanlarda ve kemirgenlerde yapılan diğer çalışmalar, obez ve zayıf bireylerde *Firmicutes/Bacteroidetes* oranında bir fark bulunmadığını ve kilo kaybının bu oran üzerinde etkisinin olmadığını göstermiştir (Hu ve ark, 2020; Klancic ve Reimer, 2020; Moran ve Shanahan, 2014). Bu durum, örneklem büyüklüğü, bireylerin klinik ve antropometrik özellikleri (yaş, cinsiyet, mikrobiyota profilinde bireyler arası farklılıklar ve obezitenin şiddeti) ve kullanılan mikrobiyota profillemeye metodolojileri ile ilgili çalışmalar arasındaki farklılıklarla açıklanabilir (Araujo ve ark, 2017). *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının obeziteyle ilişkisinin tutarsız olması, bağırsak mikrobiyotasında tespit edilmemiş varyantların obezite risklerine katkıda bulunabileceği veya dikkate alınmamış faktörlerin, mikrobiyota işlevini etkilediğini göstermektedir (Muscogiuri ve ark, 2019). Tüm *Firmicutes* filumunun obezite ile ilişkili olması yerine, bu filumdaki baskın bir sınıf olan *Mollicutes* (şimdi *Erysipelotrichia* olarak adlandırılır) içindeki türlerin varlığı obeziteyle ilişkili olabilir. Yapılan bir çalışmada obez farelerde batı diyetinin *Mollicutes* artışına neden olduğu bulunmuş ve obezitenin gelişmesinden sorumlu tutulmuştur (Zhang ve ark, 2012; Zhao, 2013). Batı tipi bir diyetten düşük yağlı veya düşük karbonhidratlı bir diyetle geçtikten sonra farelerin vücut ağırlığı ve yağ oranı azalmış, *Mollicutes* türlerinin yoğunluğunda da önemli bir azalma gözlenmiştir (Zhang ve ark, 2012). İnsanlarda en tutarlı bulgu ise, obezlerde daha yüksek düzeyde *Escherichia coli* (*E. coli*) ve *Lactobacillus* bulunmasıdır (Cao ve ark, 2019; Klancic ve Reimer, 2020).

Escherichia coli tarafından salgılanan bir protein olan ClpB, iştah düzenlenmesinde rol oynadığından obez duruma katkıda bulunabilir (Fan ve Pedersen, 2020). Mekanik olarak ClpB proteini, intestinal GLP-1 ve peptit YY (PYY) salınmasını uyarır ve tokluğa neden olan beyin anoreksijenik yolları aktive eder (Cao ve ark, 2019; Fan ve Pedersen, 2020). İlginçtir ki, zararsız *E. coli*'nin çoğuna ek olarak birçok patojenik *E. coli* suşu vardır. Oysa bazı *Lactobacillus* suşları sağlığa faydaları nedeniyle probiyotik olarak kullanılmaktadır (Klancic ve Reimer, 2020). Bir meta-analiz, *L. plantarum*'un sadece hayvanlarda ve *L. gasseri*'nin ise hem obez insanlar hem de hayvanlarda kilo kaybını teşvik ettiğini ortaya koymuştur (Cao ve ark, 2019; Mojsak ve ark, 2020). Bununla birlikte, *L. reuteri*'nin obez bireylerde arttığı ve BMI ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Crovesy ve ark, 2020; Shen ve Maitin, 2015).

Hayvan modellerinde ve insan deneklerinde yapılan son araştırmalar, bağırsak mikrobiyotası ve obezite arasındaki bu ilişkiyi doğrulamaktadır (Cao ve ark, 2019; Ly ve ark, 2011). Bağırsak mikrobiyotası, obezite ve bununla ilişkili bozuklukları doğrudan yönetir (Hu ve ark, 2020; Muscogiuri ve ark, 2019; Wang ve ark, 2020). Sağlıklı bir mikrobiyotanın restorasyonunun veya yararlı bakteri türlerini artırmayı amaçlayan mikrobiyota bileşim modülasyonunun, obezitede iştah ve vücut ağırlığı yönetimi için bir strateji oluşturabileceği düşünülmektedir (Klancic ve Reimer, 2020; Legrand ve ark, 2020; Nicolucci ve ark, 2017). Bağırsak mikrobiyotasının yeni obezite tedavileri için uygun bir hedef haline getiren özelliklerinden biri, diyetle manipüle edilebilmesinin kolay olmasıdır (Cao ve ark, 2019; Klancic ve Reimer, 2020). Üstelik ilginç bir şekilde bazı bağırsak mikroorganizmaları geçmiş diyetleri hatırlayabilir ve onları yansıtan bir histerezis sergileyebilir (Klancic ve Reimer, 2020). Bu çalışmalar, açlık ve beslenme ritimlerinin bağırsak mikrobiyotasını önemli ölçüde değiştirdiğini ortaya koyan önceki çalışmalarla uyumludur (Legrand ve ark, 2020; Li ve ark, 2017; Parks ve ark, 2013). Bağırsak mikrobiyotasının diyet değişikliğine verdiği yanıtın insanlarda 1 gün kadar kısa olduğu gösterilmiştir (Araujo ve ark, 2017; Bakker ve Nieuwdorp, 2017; Rabot ve ark, 2016). Bu çalışmalar, diyet kalitesinin bağırsak mikrobiyota kompozisyonlarını ve fenotipik sonuçları belirlemede kritik olduğunu göstermektedir (Rabot ve ark, 2016).

4.1. Yüksek Yağlı Diyetin Mikrobiyota Değişiklikleri ile Obeziteye Katkısı

Diyet ve obezite etkileşimlerinde mikrobiyotanın rolünü belirlemek için genetik olarak obez fare modelleri veya HFD ile indüklenen obez fareler, yaygın olarak kullanılır (Rosenbaum ve ark, 2015). Yüksek yağlı diyet, sindirilen besinlerden daha fazla enerji elde edebilen bakterilerin büyümesini destekleyerek bağırsak emilimini artırır ve obezitenin ilerlemesine katkıda bulunur (Araujo ve ark, 2017; Lin ve ark, 2016; Pascale ve ark, 2019). Yüksek yağlı diyetin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisine ilişkin çoğu çalışma HFD ile beslenen, ob/ob fare (ob/ob: obez fare, leptin üretiminden sorumlu gendeki mutasyonlar nedeniyle hiperfajik ve obez hale gelen mutant bir faredir) ve zayıf kontrol farelerinde *Firmicutes*'de progresif bir artış ve bifidobakterilerin ise azaldığını bildirmiştir (Bruce ve ark, 2020; Miyamoto ve ark, 2019; Nunez ve ark, 2014). Aynı zamanda HFD, *Intestinimonas*, *Christensenella*, *Desulfovibrio*, *Candidatus Saccharimonas* yükselmesine ve *Lactobacillus*, *Akkermansia* ve *Bacteroidetes* yoğunluğunun azalmasına neden

olur (Lin ve ark, 2016; Thomaz ve ark, 2020). Araştırmacılar, obez farelerin sağlıklı bir diyetten sonra tekrar HFD'ye maruz kaldığında daha hızlı kilo aldığını bildirmiştir (Klancic ve Reimer, 2020; Zmora ve ark, 2019). Yağın uzun süre fazla alımı, memelilerin distal bağırsaklarındaki mikrobiyal topluluğun bileşimini değiştirebilmektedir. Bu durum obezite ve ilgili metabolik bozuklukların gelişiminden sorumlu olabilmektedir (Zhang ve ark, 2012; Qiu ve ark, 2020). Yüksek yağlı diyet tüketiminin genel mikrobiyota çeşitliliğini ve *Verrucomicrobia* yoğunluğunu azalttığı, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* yoğunluğunu ise artırdığı bildirilmiştir (Araujo ve ark, 2017; Thomaz ve ark, 2020). Konağın başlangıçta sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotasına sahip olması koşuluyla, daha dengeli bir diyetle geçerek bağırsak mikrobiyota yapısında HFD kaynaklı hasarı tersine çevirmek mümkün olabilir (Zhang ve ark, 2012). Farelerde, yüksek yağlı ve yüksek şekerli 'Bati' diyeti (HFHSD) tüketimi, *Bacteroidetes* seviyelerinde düşüş ve *Firmicutes* ve *Proteobacteria*'da doza bağlı bir şekilde artışla ilişkilendirilir (Rosenbaum ve ark, 2015; Zmora ve ark, 2019). *Bacteroidetes* açısından zengin mikrobiyotanın transplantasyonu, HFD'nin neden olduğu glukoz intoleransını iyileştirmiştir. Bu veriler, bağırsak mikrobiyotasının glikoz metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığını ve *Bacteroidetes* yoğunluğunun, HFD kaynaklı glikoz intoleransını önemli ölçüde modüle ettiğini göstermektedir (Rabot ve ark, 2016; Rosenbaum ve ark, 2015). Bununla birlikte, hamilelikten önce ve sonra HFD'ler kümülatif risk oluşturmaktadır. DNA metilasyon değişikliği ve mikrobiyotadaki çeşitliliğin azalması bu riskin olası araçlarıdır. Maternal obezite bir fare modeli, HFD'den sonra yavrularda daha yüksek oksidatif stres ve doğal bağışıklıkta bozulma göstermiştir (Fitzpatrick ve Dhawan, 2019).

Yüksek yağlı diyet alımı boyunca görülen değişiklikler, amino asitler ve metabolitler, Krebs döngüsü ara maddeleri, karbonhidratlar, SCFA'lar, uzun zincirli yağ asitleri, kolin ve tirozin kaynaklı bağırsak mikrobiyotası metabolitleri ile ilgilidir (Lin ve ark, 2016; Mojsak ve ark, 2020). Yüksek yağlı diyet, fekal fenilalaninin ve tirozinin yükselmesine ve triptofanın azalmasına neden olur (Lin ve ark, 2016). Obez bireylerde fenilalanin, tirozin ve triptofan biyosentezini içeren amino asit metabolizmasıyla ilişkili yollar ve glutamin/glutamat taşıma sistemi modülleri arttığı için obez bireylerin mikrobiyotasında aromatik amino asit (AAA) ve dallı zincirli amino asit (BCAA) üretme potansiyeli daha yüksek olabilmektedir (Liu ve ark, 2017). Bu durum, obez insan mikrobiyotası nakledilen farelerde daha yüksek çekal BCAA seviyeleri ile tutarlı olup, obez bireylerin mikrobiyotasının daha yüksek bir karbonhidrat kullanımı kapasitesine ve AAA ve BCAA'nın yanı sıra proinflamatuar faktörlerin üretimi için daha yüksek bir kapasiteye sahip olabileceğini göstermektedir (Cao ve ark, 2019; Liu ve ark, 2017). Yüksek yağlı diyet alımıyla bağırsak bakterisinden türetilen BCAA'lar, insan ve kemirgenlerde insülin direnci ile ilişkili olabilir (Fan ve Pedersen, 2020; Qiu ve ark, 2020). Bununla birlikte HFD, farelerde bağırsak mikrobiyota disbiyozuna neden olarak sistemik endotoksemi ve inflamasyon gelişimini desteklemektedir (Dong ve ark, 2016; Luck ve ark, 2019). Yüksek yağlı diyet ile bağırsak mikrobiyotasının bozulması; bağırsak mikrobiyal kompozisyonunda ve spesifik bakteri taksonlarında değişikliklere neden olur ve böylece obezite gelişiminde rol oynar (Miyamoto ve ark, 2019; Rabot ve ark, 2016; Upadhyay ve ark, 2012). Yüksek yağlı diyet ile beslenme obeziteye neden olur ancak bireysel tepkiler büyük ölçüde farklılık gösterir (Lin ve ark, 2016; Rabot ve ark, 2016). Yapılan çalışmalar, HFD

beslenmesinin bağırsak mikrobiyotasının bileşimini güçlü bir şekilde etkilediğini, ancak bazı taksonların HFD beslenmesine direnç gösterdiğini bildirmiştir (Ballini ve ark, 2020; Rabot ve ark, 2016). Obezite ile ilişkili hastalıkların gelişiminde rol oynayan HFD ile indüklenen değişikliklerin muhtemel iki farklı yolla olduğu gösterilmiştir (Upadhyay ve ark, 2012; Zhang ve ark, 2012). Birincisi, HFD beslenmesine yanıt olarak bağırsak mikrobiyotasının değişen üyeleri, konağın besinlerden daha fazla enerji toplamasına izin verebilmektedir (Upadhyay ve ark, 2012; Zhang ve ark, 2012). İkincisi, HFD ile bozulmuş bir bağırsak mikrobiyotası ve obezite ile ilişkili bozuklukların altında yatan birincil patolojik durum olan inflamasyon olduğu öne sürülmüştür (Zhang ve ark, 2012).

4.2. Mikrobiyotanın Kilo Alımı için Gerekliliği

Bağırsak mikrobiyotası, kilo alımı için çok önemlidir (Upadhyay ve ark, 2012). Mikroorganizma içermeyen farelere (GF) dışkı nakli çalışmaları, obezite ve obezite ile ilgili bozuklukların gelişiminde bağırsak mikrobiyotasının nedensel rolüne işaret eder (Everard ve Cani, 2013; Muscogiuri ve ark, 2019; Moran ve Shanahan, 2014). Mikroorganizma içermeyen fareleri, insan mikrobiyotası ile transplante edilen insanlaştırılmış gnotobiyotik fare modelidir ancak, bu modelde dahi insan mikrobiyotasının bazı üyeleri, nakledilen fareyi kolonize etmez (Zmora ve ark, 2019). Bu sınırlamalara rağmen mikrobiyotanın konakçı sağlığı üzerindeki nedensel etkilerini incelemek için mevcut en iyi model olarak hizmet eder ve birçok yönden insan fizyolojisi ile ilgili önemli bir model oluşturur (Rosenbaum ve ark, 2015; Zmora ve ark, 2019).

Mikrobiyota, yağ kütlesi gelişiminde önemli bir rol oynar (Everard ve Cani, 2013; Rosenbaum ve ark, 2015). Yüksek yağlı diyet ile beslenen GF fareleri, inflamasyondan korunmuş ve aynı diyetle beslenen geleneksel olarak yetiştirilmiş farelere göre azalmış adipozite sergilemiştir (Klancic ve Reimer, 2020; Rabot ve ark, 2016; Zhao, 2013). GF fareleri, besin alımının artmasına rağmen geleneksel olarak yetiştirilmiş farelere göre daha az vücut yağı geliştirir (Everard ve Cani, 2013; Moran ve Shanahan, 2014; Rabot ve ark, 2016). Bununla birlikte, GF fareleri obez farelerin mikrobiyotası ile transplante edildiğinde, 2 hafta içinde obez hale gelmiştir (Mojsak ve ark, 2020; Schroeder ve Backhed, 2016; Qiu ve ark, 2020). Bu durum, bağırsak mikrobiyotasının farelerde obezitenin gelişiminde merkezi bir role sahip olduğunu düşündürür (Rabot ve ark, 2016; Zhao, 2013; Qiu ve ark, 2020). Üstelik bağırsak mikrobiyotasının yokluğu, Batı diyetinin neden olduğu obeziteye karşı fareleri korumuş ve metabolik sendroma duyarlılığı azaltmıştır (Klancic ve Reimer, 2020; Ly ve ark, 2011; Upadhyay ve ark, 2012). Sonuçlar, bağırsak mikrobiyotasının sistemik işlevlere ve yaygın hastalıklara katkıda bulunduğu kavramı ile tutarlıdır (Parks ve ark, 2013). GF farelerinde belirlendiği üzere obezitenin temel nedeni olarak, morbid obez bir gönüllüden fırsatçı bir patojen olan *Enterobacter cloacae* B29 bildirilmiştir (Shen ve Maitin, 2015; Zhao, 2013). Bununla birlikte, sonuçlar, sadece yüksek yağla beslenen +B29 farelerinde obezite geliştirdiğini göstermiştir, bu da diyetin obezite gelişiminde zorlayıcı faktör olduğunu düşündürür (Parks ve ark, 2013; Shen ve Maitin, 2015).

Araştırmacılar, GF farelerinde diyetle indüklenen obeziteyi (DIO) önleyen başka bir mekanizmanın, adenosin monofosfat (AMP) ile aktive olan protein kinaz (AMPK) yolu olduğunu öne sürmüştür (Rosenbaum ve ark, 2015; Shen ve Maitin, 2015).



Şekil 1. Obezite ve mikrobiyota arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar

GF farelerinin DIO' ya karşı direnci kısmen, periferik dokulardaki artan AMPK aktivitesi ve AMPK kaynaklı yağ asidi oksidasyonuna bağlı olabilir (Nunez ve ark, 2014; Shen ve Maitin, 2015). Bağırsak mikrobiyotasının AMPK aktivitesi üzerindeki baskılayıcı etkisinin mekanizması hala belirsiz olsa da bağırsak mikrobiyotasının fermentasyonu tarafından üretilen bütiratın, AMPK aktivitesini düzenlediği bilinmektedir (Parks ve ark, 2013; Shen ve Maitin, 2015). Bağırsak mikrobiyotasının; obeziteyle ilgili metabolik durumlar üzerindeki etkisi üç mekanizma üzerinden açıklanır (Miyamoto ve ark, 2019; Shen ve Maitin, 2015). Bu mekanizmalar: enerji ekstraksiyonu, iştah regülasyonu ve inflamasyonunu içerir (Zmora ve ark, 2019). Bu düzenleyici süreçlerin her birinin merkezinde, konakçı, mikrobiyota ve diyet arasındaki karmaşık ve dinamik etkileşim yer alır (Parks ve ark, 2013). Mikroorganizmalar, konakçının hücre reseptörleriyle spesifik etkileşimler yoluyla veya genel kan dolaşımına girerek konakçı metabolizması üzerinde istenilen veya istenmeyen etkiler gösterebilir (Miyamoto ve ark, 2019).

4.3. Mikrobiyota ve Diyet Enerjisi

Bağırsak mikrobiyotasının; yağ depolanmasında, depolanabilir yağ sentezi için substrat oluşumunun modüle edilmesinde ve enerji ekstraksiyonunda önemli bir rolü vardır (Cao ve ark, 2019; Muscogiuri ve ark, 2019). Yapılan çalışmalarda obez bireylerde, bağırsak mikrobiyotasının enerji ekstraksiyon kapasitesinin düşük ağırlıklı kişilere göre belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (Lane ve ark, 2020; Rosenbaum ve ark, 2015). Normal bağırsak mikrobiyotasına sahip farelere %30 daha az kalori verilse dahi, GF farelerinin normal farelere göre daha zayıf kalması, bağırsak mikrobiyotasının bu rolünü destekler (Ly ve ark, 2011). Diyetten enerji verimini önemli ölçüde etkileyen bağırsak mikrobiyotası, sindirilemeyen diyet polisakaritlerinin fermentasyonu ile konakçı enerji ekstraksiyonunu artırır (Moran ve Shanahan, 2014). Besinlerden enerji ekstraksiyonu ve SCFA gibi spesifik metabolitlerin üretilmesi; beyin-bağırsak eksenini yoluyla tokluğun modülasyonu ve inflamasyon üzerindeki etkileri içerir (Cao ve ark, 2019; Mojsak ve ark, 2020). Ek olarak, bağırsak mikrobiyotası, enflamatuar hasarı ve insülin direncini arttıran, böylelikle obezite ile ilişkili komplikasyonların gelişimine katkıda bulunan sistemik dolaşıma bileşikler üretir (Muscogiuri ve ark, 2019; Rosenbaum ve ark, 2015). Böylelikle, bağırsak mikrobiyotası, bir yandan, insanlara zarar veren lipopolisakarit (LPS) gibi toksinleri, bir yandan da insanları beslemek için vitamin ve SCFA gibi faydalı metabolitleri serbest bırakır (Cao ve ark, 2019; Mojsak ve ark, 2020; Qiu ve ark, 2020). Kısa zincirli yağ

asitleri (asetat, bütirat ve propiyonat) bağırsak mikrobiyotası tarafından parçalanmış substratlardan elde edilen temel fermentasyon ürünleri olup bağırsak sağlığı için önemlidir (Dong ve ark, 2016; Pascale ve ark, 2019; Wang ve ark, 2020). Kısa zincirli yağ asitleri; yağ dokusu, karaciğer ve iskelet kasları gibi periferik dokular üzerinde faydalı etkiler sergiler ve bu da insülin duyarlılığında iyileşmeyi sağlar (Cao ve ark, 2019; Pascale ve ark, 2019). Bununla birlikte, mukus üretimi ve sıkı bağlantıların uyarılması yoluyla bağırsak bariyer fonksiyonunu etkilerler (Fan ve Pedersen, 2020; Moran ve Shanahan, 2014; Wang ve ark, 2020). Toplam enerji ihtiyacının %6-10'nu SCFA'dan sağlanır (Fan ve Pedersen, 2020; Moran ve Shanahan, 2014). Kısa zincirli yağ asitleri, konak için bir enerji kaynağı olmanın yanı sıra mikrobiyota ve konakçı arasındaki iletişimde ayrılmaz bir rol oynar. (Moran ve Shanahan, 2014). Propiyonat ve asetat, bağırsak ve karaciğerde glukoneojenez ve lipojeniz için substrat olarak işlev görür (Faintuch J. ve Faintuch S., 2019; Klancic ve Reimer, 2020). Bununla birlikte, farelerde bir adiposit hücre hattında adipogenezini uyararak adipoz dokusundan leptin salımını arttırmaktadırlar (Wang ve ark, 2020). Propiyonattaki artış kilo alımını azaltarak obeziteye karşı savunma sağlar (Faintuch J. ve Faintuch S., 2019). Asetat; karaciğerde lipid ve kolesterol sentezine katkıda bulunurken, propiyonatın asetatın etkilerini inhibe ettiği ve serum kolesterolü düşürdüğü bilinmektedir (Dong ve ark, 2016; Hu ve ark, 2020). Bununla birlikte asetat, obeziteyi teşvik edici obezojenik özelliklere sahip olabilir. Çünkü farelerde değiştirilmiş bir bağırsak mikrobiyotası, asetat üretimini artmasına neden olmaktadır. Asetat; ghrelin hormonu salgılanması yoluyla hiperfajiyi teşvik ederek insülin salgılanmasını ve yağ depolanmasını arttırmaktadır (Fan ve Pedersen, 2020; Schroeder ve Backhed, 2016; Zmora ve ark, 2019). Bütirat ise, müsin ve klauidin-1'in transkripsiyonunu artırarak bağırsak bariyer bütünlüğünü geliştirmekte ve böylelikle bağırsak geçirgenliğini azaltmaktadır (Dong ve ark, 2016; Pascale ve ark, 2019; Wang ve ark, 2020). Üstelik proinflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe etmektedir. Bağırsak immün homeostazının sürdürülmesinde, inflamasyon ve kansinojenzeze karşı korumada önemli bir role sahiptir. Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerin diyetini bütirat ile desteklemek, DIO, insülin direnci ve artan enerji harcamasını önlemiştir (Zmora ve ark, 2019; Wang ve ark, 2020). Bütirat ve propiyonatın birlikte bağırsak glukoneojenezini aktive ettiği gösterilmiştir. Bu durum enerji homeostazında yağ ve vücut ağırlığının azalması gibi metabolik faydalar ve hepatik glikoz üretiminde azalma gibi daha iyi bir glikoz kontrolü ile sonuçlanır (Klancic ve Reimer, 2020; Pascale ve ark, 2019; Schroeder ve Backhed, 2016). Bununla birlikte, anoreksijenik

hormonları ve leptin sentezini uyararak ağırlıklı olarak anti-obezojeniktirler (Fan ve Pedersen, 2020). Kısa zincirli yağ asitleri G-protein-bağlı reseptör GPR41'e (FFAR3 olarak da bilinir) bağlanarak ve etkinleştirilerek metabolik yolları düzenler, bağırsak hareketliliğini inhibe eder ve enerji ekstraksiyonunu artırır (Hu ve ark, 2020; Klancic ve Reimer, 2020; Wang ve ark, 2020). Kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin artması, iştahı düzenleyen ve besin alımını engelleyen PYY lipogenezini ve salgılanmasını etkilediği bilinmektedir (Dong ve ark, 2016; Klancic ve Reimer, 2020; Moran ve Shanahan, 2014). Böylece SCFA'lar, önemli bir enerji kaynağı olduğu kadar bağırsak hareketliliği, iştah ve yağ depolanmasının düzenlenmesinde önemli araçlardır (Bakker ve Nieuwdorp, 2017). Doğunluğu etkileme ve düşük dereceli inflamasyonu düzenleme yeteneği, SCFA'nın diyet, obezite ve obezite ilgili bozukluklar ve bağırsak mikrobiyotası arasında bağlantı kurabileceğini düşündürür (Moran ve Shanahan, 2014). Ancak, doymuş yağ açısından zengin bir diyet alan insanlarda ve batı diyetiyle beslenen obezlerde SCFA konsantrasyonları yüksektir (Faintuch J. ve Faintuch S., 2019; Klancic ve Reimer, 2020). Obezitede görülen yüksek dışkı SCFA'sı, SCFA'ların bilinen yararlı etkileri ile çelişiyor gibi görülmekte daha yüksek seviyelerin, bağırsak emiliminin azalmasından ziyade kolon enerji ekstraksiyonunun artmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (Araujo ve ark, 2017; Klancic ve Reimer, 2020). Bağırsak mikrobiyotası, bir lipoprotein lipaz inhibitörü olan intestinal anjiyopietin benzeri 4 (Angptl4)'ün transkripsiyonunu baskılayabildiğinden, SCFA'dan elde edilen fazla kaloriler daha sonra beyaz yağ dokusunda (WAT) depolanır ve bu, adipositlerde lipitlerin artmasına neden olur (Bakker ve Nieuwdorp, 2017; Schroeder ve Backhed, 2016). Artan enerji ekstraksiyonu, konakçı için daha fazla kullanılabilir enerji sağlar, dolayısıyla kilo alımı ve yağlanmaya yol açarak obeziteye neden olur (Araujo ve ark, 2017; Lin ve ark, 2016; Zmora ve ark, 2019). Obez bir bireyin bağırsak mikrobiyotası, zayıf bir bireyin bağırsak mikrobiyotasına kıyasla, belirli bir diyetten daha verimli enerji ekstraksiyonu ve/veya depolanmasını sağlayabileceği fikrinin öne sürülmesi, araştırmacıları bu süreçleri belirlemeye teşvik etmiştir (Klancic ve Reimer, 2020; Shen ve Maitin, 2015). Böylelikle araştırmacılar iki anahtar mekanizma ortaya çıkarmıştır. Bunlardan birincisi, sindirilemeyen diyet bitki polisakkaritlerinin bakteriyel glikozit hidrolazlar tarafından parçalanması; ikincisi ise açlıkla indüklenen adipoz faktörü (FIAF) veya Angptl4 olarak adlandırılan bir lipoprotein lipaz (LPL) inhibitörünün bağırsak gen ekspresyonunu baskılamasıdır (Bakker ve Nieuwdorp, 2017; Shen ve Maitin, 2015). Obezitede görülen bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki değişiklikler, FIAF'nün ekspresyonunu azaltır; bu dolaşımdaki bir LPL inhibitörü olduğundan, yağ depolanmasının artmasına yol açmaktadır. Sonuç olarak; bağırsak mikrobiyotası, diyetten enerji ekstraksiyonunun düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Enerji alımının anormal düzenlenmesinden kaynaklanan obezite için hem anormal mikrobiyal kompozisyon hem de aşırı diyet alımı vücut yağ birikimini artırarak yağlanmaya neden olabilir (Muscogiuri ve ark, 2019). *Firmicutes*, *Rhizobium*, *Lactococcus* ve *Clostridium* gibi obezojenik bağırsak mikrobiyotası, obezitenin gelişimini, SCFA'ların üretilmesi, konakçı için ekstra enerji sağlayarak ve metabolitlerin neden olduğu inflamasyon yoluyla da obeziteye yol açmaktadır (Cao ve ark, 2019).

4.4. Mikrobiyota ve Bağırsak Hormonları

Bağırsak mikrobiyotası, besin alımını bağırsak hormonları aracılığıyla gerçekleştirebilir. Bağırsak hormonları; farklı

metabolik ve nöronal devreler aracılığıyla iştah ve enerji harcanması arasında ince ayarlara sahiptir, sindirim, emilim ve besin alımı gibi süreçlerde rol oynamaktadır (Mishra ve ark, 2016). Beyne "aç" veya "tok" sinyalini ileten bir dizi bağırsak hormonu vardır (Wang ve ark, 2020). Kolesistokinin (CCK) ve GLP-1 doyma ile ilgili bağırsak hormonlarıdır ve "tokluk" sinyalini iletirler. Bununla birlikte, PYY ve glikoza bağımlı insülinotropik polipeptid (GIP) de "doğunluk" hissi verirken, mide hücreleri tarafından salgılanan ghrelin "açlık" sinyalini iletir (Mishra ve ark, 2016; Shen ve Maitin, 2015). Glukagon benzeri peptid 1 ve PYY salgılayan enteroendokrin L hücreleri aynı zamanda SCFA reseptörleri olan GPR41 ve GPR43'ü barındırır. Bu durum kolonik SCFA üretimi ile iştah veya besin alımı arasında bir ilişki olduğunu destekler. Bu sayede SCFA'lar, HFD beslenmesinin neden olduğu vücut ağırlığı artışını önleyebilir (Wang ve ark, 2020). Birçok çalışma, GPR41 ve GPR43 ekspresyonundaki artışların serum lipitlerini ve obeziteyi azaltabileceğini kanıtlamıştır (Hu ve ark, 2020; Muscogiuri ve ark, 2019). Bu gözlemleri destekleyerek, yüksek karbonhidratlı, yüksek yağlı diyetlerle beslenen GPR43 eksikliği olan fareler, diğer farelere göre daha düşük vücut kütlesi ve daha yüksek yağsız kütle geliştirmiştir (Muscogiuri ve ark, 2019). Besin alımını etkileyen hormonlarla etkileşimlere ek olarak, bağırsak mikrobiyotasının ortaya çıkardığı mikrobiyal metabolitler, iştah düzenlenmesini etkileyerek diyetle ilişkili obezite ve diyabet için güçlü araçlar olarak hizmet edebilirler (Pascale ve ark, 2019). Bağırsak mikrobiyotası ve metabolitleri, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini, endokannabinoid sistem (eCb) ve safra asidi (BA) metabolizmasındaki bazı değişikliklere aracılık ederek obezite ve obezite ile ilgili bozukluklara neden olur (Mojsak ve ark, 2020; Wei ve ark, 2020). Mikrobiyota tarafından üretilen metabolitler; enterohepatik dolaşım, emilim veya bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulması durumunda kan dolaşımına girebilir. Bununla birlikte antienflamatuar, antioksidan ve ağrı giderme aktivitesi ile vitamin, enerji kaynakları ve bağırsak bariyeri düzenlenmesi dahil olmak üzere konakçı üzerinde olumlu etkilere sahip olabilirler. Bununla birlikte, mikrobiyotadan türetilmiş diğer metabolitler; genotoksinler, sitotoksinler ve immünotoksinler konakçılar için toksiktir (Zhao ve ark, 2013). Bu nedenle obezitenin yönetimine yönelik olası terapötik yaklaşımda önerilen mekanizma, bağırsak mikrobiyal organizmaları tarafından üretilen metabolitlere atfedilir (Mishra ve ark, 2016). Yiyecek alımını ve obeziteyi düzenleyen bir başka faktör, bağırsak mikrobiyotası ile doğuştan gelen bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimdir (Thomaz ve ark, 2020).

4.5. Mikrobiyota, İnflamasyon ve Bağışıklık

Mukozal bağışıklık, mikrobiyota ile hassas bir denge içindedir ve bu durum simbiyoz konakçı sağlığına katkıda bulunur (Rosenbaum ve ark, 2015; Upadhyay ve ark, 2012). Sağlıklı bağırsak epitelyumu; besinlere ve temel makromoleküllere karşı geçirgenken, LPS dahil olmak üzere toksik makromoleküllerin, bakterilerin ve lüminal antijenlerin translokasyonunu engeller (Moran ve Shanahan, 2014). Bağırsak bariyer işlevi; sıkı bağlantı proteinlerinin (klaudin, ZO-1 ve okludin) uygun lokalizasyonu, normal bir eCB sistem tonu ve bağırsak alkalın fosfataz ile LPS detoksifikasyonu gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla sürdürülür. Bu sayede enerji, lipid ve inflamatuvar homeostaz korunur (Everard ve Cani, 2013). Bağırsak bariyerinde işlev bozuklukları, konağı yüksek seviyelerde LPS'e maruz bırakarak proinflamatuvar sitokinlerin özellikle tümör nekrozis faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin 6 (IL-6) üretimini teşvik eder (Kim ve ark, 2017; Pascale ve ark,

2019). TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi; kronik inflamasyon gelişimini indükler (Wang ve ark, 2020). Plazma LPS konsantrasyonlarında iki ile üç kat artış "Metabolik endotoksemi" olarak adlandırılır ve obezite, insülin direnci, diyabet ve ateroskleroz gibi çeşitli kronik hastalıkların patolojisinde rol oynar (Nicolucci ve ark, 2017; Rabot ve ark, 2016; Zhao, 2013). Obeziteyle ilişkilendirilen düşük dereceli sistemik inflamasyon LPS'nin bağırsak lümeninden dolaşıma translokasyonundan kaynaklanır (Ly ve ark, 2011; Moran ve Shanahan, 2014; Schroeder ve Backhed, 2016). Bakteriyele translokasyon artan bağırsak geçirgenliğine neden olarak ince bağırsakta bakteriyel popülasyonların aşırı üremesine aracılık eder (Bakker ve Nieuwdorp, 2017; Toubal ve ark, 2020; Qiu ve ark, 2020). Mikrobiyota bileşiminde Gram negatif bakteri türlerinin baskınlığına yönelik değişiklikler, bağırsak endotelindeki sıkı bağlantılarda protein yapısını değiştirerek bağırsak geçirgenliğini ve lipopolisakkarit gibi bakteriyel endotoksinlerin CD14 yoluyla emilimini arttırabilir (Fan ve Pedersen, 2020; Muscogiuri ve ark, 2019). Mevcut veriler, Gram negatif fırsatçı patojenlerin ürettiği LPS'in hem kemirgenlerde hem de insanlarda obezitenin başlangıcında ve ilerlemesinde önemli bir role sahip olduğunu gösterir (Everard ve Cani, 2013; Bakker ve Nieuwdorp, 2017; Hu ve ark, 2020). Epidemiyolojik çalışmalar, obez bireylerin zayıf bireylere göre daha yüksek plazma LPS, LPS bağlayıcı protein (LBP) ve proinflamatuvar sitokin konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir. Klinik çalışmalarda kilo kaybı, serum LBP ve enflamatuvar protein seviyelerini düşürmüştür (Moran ve Shanahan, 2014; Zhao, 2013). Lipopolisakkarit, Toll benzeri reseptör 4'e (TLR4) bağlanarak CD14'ü etkinleştirebilir (Upadhyay ve ark, 2012). LPS/CD14 yolu, hematopoietik hücrelerde kilo alımını ve adipoziteyi, WAT makrofajlarında inflamatuvar belirteçlerin yükselmesine neden olarak insülin duyarlılığını azaltır ve obeziteyi teşvik eder (Hu ve ark, 2020; Quiroga ve ark, 2020). Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerin dolaşımdaki LPS seviyeleri önemli derecede artmış ve bu farelerin obez hale geldiği gözlenmiştir (Ly ve ark, 2011; Nicolucci ve ark, 2017; Zhao, 2013). Yüksek yağlı diyetle maruziyet zamanla, ana enflamatuvar sinyalleri (örneğin, toll benzeri reseptör-4) aktive eder, böylece ince bağırsakta proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyarır (Araujo ve ark, 2017; Rosenbaum ve ark, 2015). Bu enflamatuvar durum ve HFD'nin spesifik bağırsak bariyeri koruyucu bakterilerin prevalansını azaltması ince bağırsağın epitel geçirgenliğini artırabilmektedir. Böylece LPS geçişini kolaylaştırır ve sistemik inflamasyon, obezite, insülin direnci ve glikoz intoleransının gelişimine neden olur (Araujo ve ark, 2017; Rabot ve ark, 2016; Zhang ve ark, 2012). Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde gözlemlenen seviyelere ulaşmak için LPS ile aşılana farelerde obezite ve obezite ile ilişkili metabolik bozukluklar görülmüştür (Klancic ve Reimer, 2020; Ly ve ark, 2011). Diyet kaynaklı LPS aracılı metabolik hastalıklar için ortak bir reseptör olan CD14 gereklidir. Metabolik hastalığı tedavi etmek için CD14'ün sistemik bloke edilmesi düşünülse de uygun bir seçenek olmayabilir. Çünkü epitelyal yüzeylerde mikrop-konakçı homeostazı kesintiye uğrayarak bakteriyel infeksiyon riskini arttırabilir (Schroeder ve Backhed, 2016; Rosenbaum ve ark, 2015). Bununla birlikte, LPS detoksifikasyonunda rol oynayan bağırsak alkalın fosfataz (IAP), bağırsak mikrobiyotası tarafından düzenlenir ve azalması metabolik endotoksemi ve obezite ile ilişkilendirilir (Everard ve Cani, 2013; Moran ve Shanahan, 2014). Görüldüğü gibi obezite, bağırsak mikrobiyotasındaki ve bağırsıklığındaki değişikliklerle ilişkilidir

(Hu ve ark, 2020; Moran ve Shanahan, 2014; Nunez ve ark, 2014).

Bağırsak mikrobiyota disbiyozunun, obezite gelişiminde anahtar bir rol oynadığını gösteren kanıtlar artmaktadır (Cao ve ark, 2019; Dong ve ark, 2016; Liu ve ark, 2017; Nunez ve ark, 2014). Mikrobiyota disbiyozu, obezitenin bir sonucu olduğu kadar aynı zamanda itici bir gücüdür (Araujo ve ark, 2017; Everard ve Cani, 2013; Toubal ve ark, 2020). Obezite ve batı diyetinin indüklediği disbiyoz, bağırsak bariyerini zayıflatarak bağırsak lümeninden translokasyonu tetikleyebilir ve bakteriyel endotoksinlerin üretimini sağlar. Böylelikle sistemik inflamasyona katkıda bulunur (Biyong ve ark, 2020; Palmas ve ark, 2021; Çatak, 2020). Bununla birlikte disbiyoz; BA bileşimini şekillendirir ve bu da önemli BA sinyalinin değiştirilerek konakçı metabolizmasını etkileyebilir (Klancic ve Reimer, 2020; Wei ve ark, 2020). Yakın zamanda yapılan araştırmalar, obezitede görülen disbiyozun düşük enerjili bir diyetle birkaç aya kadar değiştirilebileceğini belgelemiştir (Muscogiuri ve ark, 2019). Kilo kaybının, gen zenginliğini ve klinik fenotipi iyileştirdiği, ancak başlangıçta daha düşük mikrobiyal gen zenginliğine sahip kişilerde inflamasyon belirteçlerini azaltmada daha az etkili olduğu bildirilmiştir (Muscogiuri ve ark, 2019; Rosenbaum ve ark, 2015). Bağırsak mikrobiyotası, eCB sistemini modüle eder (Everard ve Cani, 2013; Lin ve ark, 2016; Wang ve ark, 2020). Bağırsak eCB sistemi; bağırsak hareketliliği, iştah dâhil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçleri düzenler ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini yoluyla metabolizmanın düzenlenmesi sayesinde enerji homeostazında önemli bir rol oynar (Moran ve Shanahan, 2014). Bununla birlikte eCB sistem, bağırsak geçirgenliğini ve plazma LPS seviyelerini düzenleyebilmekte ve kannabinoid kaynaklı adipogenezini bloke ederek yağ dokusu metabolizmasını kontrol edebilmektedir (Zhao, 2013; Wang ve ark, 2020). Obezite artmış eCB ile ilişkilidir (Moran ve Shanahan, 2014). Mikrobiyotadaki değişiklikler bağırsaktaki eCB sistemini aktive eder (Lin ve ark, 2016; Wang ve ark, 2020). Bu mekanizma, plazma LPS düzeylerini arttıran ve bağırsak bariyerinin bozulmasını şiddetlendiren bağırsak geçirgenliğini arttırmaya neden olur. Artmış eCB, artan LPS seviyeleri ile birlikte adipogenezin artmasına katkıda bulunur (Muscogiuri ve ark, 2019; Wang ve ark, 2020).

Özetle; bağırsak mikrobiyotasının obezite ve ilgili metabolik hastalıkların patogenezine katkıda bulunabileceği mekanizmalar şunları içerir: 1) Karbonhidratları fermente eden ve SCFA biyosentez oranlarının artmasına yol açan yüksek miktarda bakteri, konakçı için ekstra bir enerji kaynağı oluşturarak lipid olarak depolanmasına neden olur, 2) Bağırsak geçirgenliğinin artması, düşük dereceli inflamasyon ve insülin direncini şiddetlendiren yüksek sistemik LPS seviyeleri ile sonuçlanır, 3) Bağırsak eCB sisteminin artan aktivitesidir (Everard ve Cani, 2013; Cao ve ark, 2019; Muscogiuri ve ark, 2019; Lin ve ark, 2016; Wang ve ark, 2020).

5. Mikrobiyotayı Modüle Etmeye Yönelik Yaklaşımlar

Bağırsak mikrobiyotası ve obezite etkileşimlerinin belirlenmesiyle, obeziteyi yöneterek metabolik sağlığı iyileştirmek için mikrobiyotayı modüle edecek diyet yaklaşımlarına ilgi artmıştır (Kim ve ark, 2017; Klancic ve Reimer, 2020). Probiyotik, prebiyotik vb. diyet bileşenleri, konakçı fizyolojisini olumlu bir şekilde etkileyerek

mikrobiyotayı modüle etmeye yönelik faydalı stratejiler sağlar (Everard ve Cani, 2013; Nicolucci ve ark, 2017; Zhang ve ark, 2015). Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotası, obezite karşıtı fonksiyonel besinler geliştirmek için umut verici bir hedefdir (Cao ve ark, 2019).

5.1. Probiyotik

Probiyotikler, genellikle diyetle fermente süt ürünleri ve içecekleri yoluyla tüketilen, konakçı sağlığını destekleyen canlı mikroorganizmalardır (Nunez ve ark, 2014; Rosenbaum ve ark, 2015). Probiyotikler, kan dolaşımına LPS'in translokasyonunu önler ve bu sayede kronik inflamatuvar ortamı önlemeye katkıda bulunur (Muscogiuri ve ark, 2019). Metabolik sendromla ilişkili kandaki bazı biyokimyasal parametreleri düzenler (Kim ve ark, 2017; Rosenbaum ve ark, 2015). Probiyotiklerin obez konakçılara uygulanması, obezite tarafından değiştirilen mukozal bağırsıklığı ve bağırsak mikrobiyotasını iyileştirir (Kim ve ark, 2017; Nunez ve ark, 2014; Sergeev ve ark, 2020). Örneğin, *Lactobacillus casei*, obez farelerde karaciğer ve ince bağırsak histolojisini iyileştirmiş, ince bağırsakta IgA hücre ve makrofaj sayısını arttırmıştır (Nunez ve ark, 2014; Sergeev ve ark, 2020). Bununla birlikte kemirgenlerde, bazı *Lactobacillus* türü suşların sitokin üretimini indüklediği ve toplam IgE üretimini baskıladığı bilinmektedir (Ly ve ark, 2011). Probiyotiklerin obezite ve metabolik hastalıklar üzerindeki etkilerini vücut ağırlığı, lipid düzeyleri ve hepatik metabolizmayı dikkate alarak gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (Nunez ve ark, 2014). Örneğin, 12 hafta boyunca *L. gasseri* SBT2055 içeren probiyotik yoğurt tüketimi; vücut ağırlığı, BMI ve yağ kütlelerinde azalmayı sağlamıştır (Moran ve Shanahan, 2014). Ayrıca bu suşun, HFD ile beslenen farelerde proinflamatuvar gen ekspresyonunu önlediği ve adiposit boyutunu düşürerek anti-obezite etki gösterdiği bildirilmiştir (Mishra ve ark, 2016; Nunez ve ark, 2014). *Lactobacillus curvatus* HY7601 ve *L. plantarum* KY1032 ile tedavi edilen DIO farelerinin, yağ dokusu azalmış ve pro-inflamatuvar genlerin aşağı regülasyonu gözlenmiştir (Crovesy ve ark, 2020; Moran ve Shanahan, 2014). Probiyotikler bu nedenle bakteriyeminin neden olduğu metabolik bozuklukları yönetmek için umut verici bir yaklaşım olabilir (Kim ve ark, 2017; Shen ve Maitin, 2015). On iki hafta boyunca *L. paracasei* ve *L. rhamnosus* uygulanan HFD ile bozulmuş bağırsak mikrobiyotasının tedavisine dayalı yapılan insan çalışmalarında, probiyotiklerin metabolik fonksiyonları iyileştirmek için bağırsak mikrobiyotasını değiştirebileceği gösterilmiştir (Crovesy ve ark, 2020; Kim ve ark, 2017). *Lactobacillus paracasei* ve *L. plantarum* antibakteriyel etkiye sahip bakteriyosinler üreterek disbiyozu neden olan bakteriyel patojenlerin üremesini önlediği bildirilmiştir (Crovesy ve ark, 2020). Randomize, çift kör kontrollü bir araştırmada, *L. rhamnosus*'un doğum öncesi ve sonrası uygulamasıyla elde edilen verilerden yola çıkarak probiyotiklerin aşırı kilo alımını sınırladığı ve çocuğun büyüme modelini değiştirebileceği bildirilmiştir (Ly ve ark, 2011). *Bifidobacterium infantis* 35624'ün ise çeşitli hasta gruplarında ekstra-intestinal konakçı inflamatuvar süreçleri modüle ettiği gösterilmiştir (Moran ve Shanahan, 2014). Probiyotik *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis* suşu ile tedavi translokasyon yapan bakteri miktarını azaltmış ve tedavi olmayan farelere kıyasla insülin duyarlılığını önemli ölçüde iyileştirmiştir. Bu da mikrobiyotanın etkisini ortaya koymuştur (Sergeev ve ark, 2020; Schroeder ve Backhed, 2016). Obez farelere probiyotik uygulama, kolesterol konsantrasyonlarında önemli düşüşler sağlamıştır (Nunez ve ark, 2014). Kommensal *Hafnia alvei* suşu, hiperfajik ve obez

farelerde besin alımını ve yağ kütlelerini azalttığından iştah ve vücut ağırlığı yönetimi için yeni bir potansiyel probiyotik olarak düşünülmektedir (Legrand ve ark, 2020). *Bacillus natto*, obezite ve metabolik bozuklukları önlemek için potansiyel probiyotik olarak bildirilmiştir (Wang ve ark, 2020). Probiyotikleri içeren pek çok klinik araştırma, obezitenin bir sonucu olarak gelişen patojenik durumun hafifletilmesine yönelik umut verici bir sonuç üretmiştir (Mishra ve ark, 2016). Bu çalışmalar, obez bireylerde vücut ağırlığını azaltmak ve obezite ile değiştirilen biyokimyasal ve immünolojik parametreleri iyileştirmek için probiyotiklerin potansiyel kullanımını göstermektedir (Nunez ve ark, 2014). Üstelik yapılan bir çalışmada probiyotik bir içecek olan kefir, HFD ile beslenen farelerde *Lactobacillus/Lactococcus*, toplam maya sayılarını artırarak ve *B. fragilis*'in düzeyini ve F/B oranlarını azaltarak bağırsak mikrobiyotasını modüle etmiştir. Kefir tüketiminin HFD ile beslenen farelerde kilo kaybına yol açan lipid oksidasyonunu teşvik ettiği bildirilmiştir. Bu durum, kefir tüketiminin obezite ile ilişkili sistemik düşük dereceli inflamasyonu kısmen hafiflettiğine işaret etmektedir (Kim ve ark, 2017).

5.2. D Vitamini

D vitamini; inflamasyonu engelleyen bağırsıklık düzenleyici özelliklere sahiptir (Luthold ve ark, 2017). D vitamini yolağının bağırsak homeostazında ve mikrobiyota ile konakçı arasındaki sinyallemede önemli olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. D vitamini reseptöründen (VDR) yoksun olan farelerin, gastrointestinal sistemde kronik, düşük dereceli inflamasyona sahip olduğu ve VDR yokluğunun T hücrelerinin bağırsağa geçişinin azalmasına yol açtığı belirlenmiştir (Ly ve ark, 2011; Luthold ve ark, 2017). Ek olarak, insanlarda D vitamini alımı, azalmış dolaşım LPS seviyeleri, azalmış *Coprococcus*, *Bifidobacterium* ve *Prevotella* düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (Luthold ve ark, 2017; Zmora ve ark, 2019).

5.3. Lif / Posa

Diyet lifi, bağırsak mikrobiyotası için önemli bir fermentatif kaynaktır (Fan ve Pedersen, 2020; Thomaz ve ark, 2020). Lif, tokluk üzerinde etkiye sahip olmasının yanı sıra vücut ağırlığı, glikoz ve yağ metabolizmasında, bağırsak geçirgenliği ve inflamasyonun kontrol edilmesiyle bağlantılı birçok fizyolojik sürece aracılık eder (Moran ve Shanahan, 2014; Shen ve Maitin, 2015). Diyet lifinin SCFA'lara fermentasyonu, konağın *Clostridium difficile* ve *Salmonella enterica subsp.* gibi patojenlere karşı savunmasında yardımcıdır (Zmora ve ark, 2019). Lif, bağırsak mikrobiyotası ve obezite arasındaki ilişkide kritik bir rol oynamaktadır (Dong ve ark, 2016). Son yıllarda yapılan birçok çalışma, lifin bağırsak bariyeri işlevini geliştirmede önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir (Zmora ve ark, 2019). Selüloz bazlı HFD diyetine lif ilavesinin yapıldığı bir çalışmada obez fareler kilo artışından korunmuştur (Rabot ve ark, 2016). Önemli bir lif kaynağı olan yulafın; kilo kaybı, glisemi ve LDL kolesterolde azalma gibi yararlarına ek olarak; obez farelerde bağırsak mikrobiyotasının B/F oranını normal farelerinkine benzer şekilde değiştirdiği ve obezite önleyici etkiler sağladığı belirlenmiştir (Dong ve ark, 2016; Nagano ve Yano, 2020). Yüksek yağlı diyet ile indüklenen obez farelere 8 hafta boyunca yulaf takviyesinin bağırsak mikrobiyota bileşimini değiştirdiği, obezite, dislipidemi ve ilgili metabolik bozuklukları hafiflettiği bildirilmiştir (Dong ve ark, 2016). Belirli bir lif türü olan prebiyotik, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklere katkıda bulunur. Bunlardan en önemlisi, LPS düzeylerini düşürüp, mukozal bariyeri iyileştirilmesiyle

HFD'nin neden olduğu endotoksemi ve inflamatuvar tonun etkisini hafifleten *Bifidobacterium*'u desteklemesidir (Klancic ve Reimer, 2020; Moran ve Shanahan, 2014; Rodriguez ve ark, 2018). "İnsanlaştırılmış fareler" düşük lifli bir diyetle maruz bırakıldığında, azalmış mikrobiyal çeşitlilik/işlev sergiler. Üstelik bu etki gelecek nesillere aktarılır. Düşük lifli Batı diyetinin tüketimiyle görülen mikrobiyal takson ve işlev kaybını önlemek için yüksek lifli diyet önem taşımaktadır (Klancic ve Reimer, 2020).

5.4. Prebiyotik

Prebiyotikler; kolondaki bakterilerin büyüme ve aktivitesini uyarak sağlığın iyileştirilmesini sağlayan, sindirilemeyen diyet maddeleridir (Klancic ve Reimer, 2020; Zmora ve ark, 2019). Vücut ağırlığını ve yağ kütlelerini düşürme, inflamasyonu azaltma, glikoz kontrolünü iyileştirme gibi etkileriyle metabolik sağlığı desteklerler (Klancic ve Reimer, 2020). Örneğin, DIO farelerine oligofruktoz uygulanması; bifidobakteri ve laktobasilde belirgin bir artış, yağ kütleleri ve kilo alımında azalma, bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirme ve *Akkermansia muciniphila* düzeyinin restore edilmesi gibi yararlı etkiler sağlamıştır (Ballini ve ark, 2020; Ejtahed ve ark, 2019; Moran ve Shanahan, 2014). Sağlıklı yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, yerel olarak yetiştirilmiş inülin bakımından zengin sebzelere dayalı beslenme müdahalesinin, yararlı bağırsak mikrobiyotası değişiklikleri ve iyi tolere edilen diyet liflerinin alımında artışı sağlamıştır (Hiel ve ark, 2020; Rodriguez ve ark, 2018). Bir inülin/oligofruktoz karışımı ise; LPS, yağ kütleleri ve LDL kolesterol ile negatif ilişkili olan *Bifidobacterium spp.* ve *F. Prausnitzii*'yi arttırmıştır (Nicolucci ve ark 2017). Bir insan çalışması, fruktooligosakkaritlerin (FOS), kilolu bireylerde ghrelini düşürmesi ve PYY'yi artırmasıyla kalori alımının azaltıldığını ve kilo kaybını desteklediğini ortaya koymuştur (Shen ve Maitin, 2015). Aşırı kilolu ve obez deneklerde galaktooligosakkarit ve inülin tedavisi ile "bifidojenik" etki gözlenmiş, toplam dışkı SCFA'ları ve inflamatuvar etki azalmış, lipid seviyelerinde faydalı değişiklikler görülmüştür. Bu etkiler, obezitede prebiyotikler için arzu edilen role işaret eder (Hiel ve ark, 2020). Üstelik obezlerde artan sitokinlerden IL-6, prebiyotik ile önemli ölçüde azaltılan tek sitokindir (Nicolucci ve ark, 2017). İnülinle zenginleştirilmiş bir diyet, obez hastalarda kilo kaybını teşvik etmiştir ancak tedavi etkinliği bağırsak mikrobiyotası özellikleriyle ilişkilendirilmiştir (Hiel ve ark, 2020; Rodriguez ve ark, 2018). Örneğin, bu tedavi, müdahaleden önce antidiyabetik ilaç olarak metformin almayan hastalarda daha etkili olup kişiselleştirilmiş beslenme müdahalelerinde hem ilaç tedavisinin hem de mikrobiyotanın dikkate alınabileceğini desteklemektedir (Hiel ve ark, 2020; Neyrinck ve ark, 2020). Bununla birlikte, prebiyotikler; kilo alımını normalleştirme, vücut yağını azaltması, birincil safra asitlerini ve bağırsak mikrobiyotasını seçici olarak değiştirmesi nedenleriyle aşırı kilolu/obez çocuklarda potansiyel bir diyet müdahalesidir (Nicolucci ve ark, 2017). Prebiyotiklerle yapılan çalışmalar, probiyotiklere göre vücut ağırlığı, yağ kütlelerinde azalma ve obezite üzerindeki etkilerle ilgili daha umut verici sonuçlar vermiştir (Neyrinck ve ark, 2020; Mishra ve ark, 2016).

5.5. A Vitamini

Obezitede, beyin esnekliği ve hafıza süreçleri için gerekli bir vitamin olan A vitamini eksikliği ve biyoyararlılığının azalması söz konusudur (Biyong ve ark, 2020; Blaner, 2019). A vitamini, bağırsak mukozal bağışıklığını düzenleyebilir ve sıkı bağlantılarda yer alan proteinlerin ekspresyonunu düzenleyerek

bağırsak bariyer işlevinin sürdürülmesine katılabilir (Biyong ve ark, 2020; Zmora ve ark, 2019). Akut A vitamini eksikliğinin, *Bacteroides vulgatus*'un çoğalmasına neden olduğu bildirilmiştir (Blaner, 2019; Zmora ve ark, 2019). Diyetle indüklenen obezite, hipokampal fonksiyonun düzenlenmesinde rol alan vagus siniri yoluyla bağırsak-beyin nöral iletişimini değiştirir. Bununla birlikte A vitamini takviyesi, erken obeziteye karşı hipokampal fonksiyondaki zararlı etkilerine karşı, bağırsak-beyin ekseninin modülasyonu yoluyla koruyucudur. A vitamini takviyesinin HFSD'nin neden olduğu nörobilişsel değişikliklere karşı koruyucu etkisi, mikrobiyota çeşitliliğinin korunmasıyla ortaya çıkan kombine etkilerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Biyongve ark, 2020; Bruce ve ark, 2015).

5.6. Çoklu Doymamış Yağ Asitleri

Gastrointestinal sistemde detoksifiye edici bir mekanizma olarak diyet yağından elde edilen çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA), bağırsak mikrobiyota doygunluğuna aracılık eder (Miyamoto ve ark, 2019). Bağırsak mikrobiyotasının PUFA metabolitlerinin üretimi yoluyla HFD'nin neden olduğu obeziteye karşı konakçıya direnç kazandırdığı bildirilmiştir. Çoklu doymuş yağ asitleri kaynaklı bakteriyel ara metabolitlerin *in vitro* veya *in vivo* olarak uygulanması, anti-obezite ve anti-inflamatuvar etkilerle sonuçlanmaktadır (Bellenger ve ark, 2021; Coelho ve ark 2019; Miyamoto ve ark, 2019). Yüksek yağlı diyet ile beslenme *Firmicutes* filumuna ait *Lactobacillaceae* familyasının büyük ölçüde azalmasıyla ilişkili olmasına rağmen linoleik asit (LA) takviyesi, *Lactobacillaceae* düzeyinde artışa katkıda bulunmuştur (Coelho ve ark, 2019). Bununla birlikte, LA ile ilişkili bağırsak mikrobiyal metaboliti olan 10-hidroksi-*cis*-12-oktadekenik asit (HYA) takviyesi farelerde araşidonik asit aracılı adipoz iltihaplanmasına neden olmadan, serbest yağ asidi reseptörleri yoluyla metabolik durumu iyileştirdiği, iştahı bastırdığı ve HFD'nin neden olduğu obeziteyi hafiflettiği bildirilmiştir (Coelho ve ark, 2019; Miyamoto ve ark, 2019). Omega-3 veya omega-6 çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengin bir HFD alan fareler, tek başına HFD alan farelere kıyasla farklı fenotip göstermiştir (Araujo ve ark, 2017). Özellikle, bağırsak mikrobiyotasının omega-3 tarafından modülasyonu farelerde metabolik sendromun önlenmesine katkıda bulunmuştur (Bellenger ve ark, 2021). Doymamış yağ ile beslenen farelerin doymuş yağ oranı yüksek bir diyetle beslenenlere kıyasla daha az kilo alması ve daha çeşitli mikrobiyota barındırması, vücut kütleleri ve bağırsak mikrobiyotası üzerinde derin etkiye işaret eder (Coelho ve ark, 2019; Rabot ve ark, 2016). Mikrobiyota ve doymuş diyet lipidleri arasındaki etkileşimler, mikrobiyotayı değiştirir ve plazmada bağırsak mikrobiyotasından türetilmiş proinflamatuvar moleküllerin seviyesini artırır (Schroeder ve Backhed, 2016; Zmora ve ark, 2019).

5.7. Egzersiz

Son araştırmalar, egzersizin bağırsak mikrobiyal popülasyonların çeşitliliğini, bileşimini ve işlevselliğini değiştirme kapasitesini vurgulamaktadır (Allen ve ark, 2018; Petriz ve ark, 2014; Quiroga ve ark, 2020). Egzersiz, enerji homeostazında ve düzenlenmesinde olumlu bir rol oynayarak, bağırsak mikrobiyal bileşiminde olumlu yönde değişikliklere neden olmaktadır. Düşük yoğunluklu egzersiz, geçici dışkı süresini ve bununla birlikte patojenler ve gastrointestinal mukus tabakası arasındaki temas süresini azaltarak gastrointestinal sistemi etkileyebilmektedir. Bu sayede kolon kanseri,

divertikülozis ve inflamatuvar bağırsak hastalığı riskinin azaldığı görülmektedir. Ayrıca yüksek yağlı diyet durumlarında bile egzersiz, inflamatuvar infiltratı azaltabilmekte, bağırsağın morfolojisini ve bütünlüğünü koruyabilmektedir. Sedarer davranışla birlikte yüksek yağlı diyet, plazmasitoid ve lenfositik infiltrat nedeniyle villus genişliğinin artmasına neden olur. Fakat egzersiz, hem proksimal hem de distal bağırsakta siklooksijenaz 2 (Cox-2) ekspresyonunu azaltarak, bu morfolojik değişiklikleri önlemektedir (Monda ve ark., 2017). Clarke ve ark. (2014), daha hareketsiz kontrol deneklerine kıyasla profesyonel sporcuların daha fazla bağırsak mikroorganizması çeşitliliğine sahip olduğunu gösterdiklerinde, bu özellik genellikle sağlıklı bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkilendirilmiş ve bu sonuç egzersizin bağırsak mikrobiyotası kompozisyonunu etkileyebileceğinin ilk göstergelerinden biri olmuştur. Mikrobiyota çeşitliliğine ek olarak, sporcuların daha yüksek SCFA seviyelerine sahip olması; bağırsak bariyer bütünlüğü, beyin işlevi ve bağırsıklık gibi önemli eylemleri etkileyebilir (Allen ve ark 2018; Klancic ve Reimer, 2020). Obez pediatrik hastalarda, 12 haftalık güç ve dayanıklılık kombine eğitim programının bağırsak mikrobiyotası ve inflamasyon üzerindeki etkisini belirlemeyi amaçlayan çalışmalarda; egzersizin bağırsak mikrobiyota profilini modüle ettiği ve obez çocuklarda inflamatuvar sinyal yollarını bozduğunu; obezite ile ilişkili NLRP3 sinyal yolunun aktivasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği belirlenmiştir (Allen ve ark, 2018; Quiroga ve ark, 2020). Ek olarak, fiziksel aktivite, obez çocuklarda *Blautia*, *Dialister*, *Lachnospira*, *Velionella* ve *Roseburia* gibi bazı cinsleri artırma eğilimi göstermiş ve sağlıklı çocuklarınkine benzer bir mikrobiyota profiline yol açmış, *Alkaliphilus* ve *Clostridium* gibi bazı cinsleri ise azaltmıştır (Petriz ve ark, 2014; Quiroga ve ark, 2020). Bağırsak mikrobiyotasının fiziksel egzersizle modülasyonu, disbiyoz ile ilişkili hastalıkların ilerlemesini engeller, bağırsak bariyer bütünlüğünü korur ve erken obezitenin *in vivo* modelinde bile inflamatuvar yanıtı önler (Allen ve ark, 2018; Palmas ve ark, 2021; Quiroga ve ark, 2020). Sonuç olarak, bulgular, obezitede egzersiz müdahalesi ile olumlu şekilde modifiye edilen zararlı bir mikrobiyota profilinin varlığını ileri sürmekte ve erken obezitede egzersiz performansının etkili bir farmakolojik olmayan tedavi olarak değerini vurgular (Klancic ve Reimer, 2020; Quiroga ve ark, 2020). Bununla birlikte, egzersizin sağladığı mikrobiyotanın işlevselliğindeki değişiklikleri ve ilgili etkilerini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Petriz ve ark, 2014).

5.8. Lipokalin 2

Lipokalin 2 (LCN-2); doğuştan gelen bağırsıklıkta rol oynayan ve bağırsakta bulunan antimikrobiyal bir peptittir. Lipokalin 2'nin bağırsakta yukarı regülasyonu, iltihaplı bağırsak hastalığıyla ilişkilendirilir. Lipokalin 2 eksikliği, SCFA'lar ve SCFA üreten mikropların üretimini azaltması dahil olmak üzere mikrobiyal yapıyı değiştirir ve mikrobiyal metabolizmayı yeniden programlar (Moschen ve ark, 2017; Qiu ve ark, 2020). Üstelik eksikliği, *Dubosiella* ve *Angelakisella*'yı geliştirerek, SCFA üreten bakterilerin üremesini bastırarak HFD'nin neden olduğu mikrobiyal disbiyoz gelişimini şiddetlendirir (Gumpper ve ark, 2020; Qiu ve ark, 2020). Uzun vadeli HFD tüketiminin, bağırsak lümenindeki LCN-2 seviyelerini azalttığı, LCN2'nin savunma mekanizmasını bozduğu bildirilmiştir. Lipokalin 2 savunma sisteminin kaybedilmesi nedeniyle mikrobiyota disbiyozu gelişir. Böylece obezite ve metabolik düzensizliğin gelişimini hızlandırır (Gumpper ve ark, 2020; Qiu ve ark, 2020). Tüm bunlar, LCN-2'nin DIO'nun erken döneminde bağırsak

mikrobiyal disbiyoz gelişimine karşı koruyucu bir role sahip olduğunu gösterir (Moschen ve ark, 2017; Qiu ve ark, 2020).

5.9. Metformin

Metformin, diyabet tedavisinde kullanılan oral antidiyabetik bir ilaçtır (Luck ve ark, 2019). Metforminin glikoz metabolizmasına etki ettiği mekanizmalardan biri de bağırsak mikrobiyotası üzerindeki olumlu etkilerinden kaynaklanır (Pascale ve ark, 2019). Metformin, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* filumlarında SCFA üreten bakterileri organize ederek bağırsak mikrobiyotasını yeniden şekillendirir (Hiel ve ark, 2020; Pascale ve ark, 2019). Metformin, *Akkermansia muciniphila*'nın sayısını arttırmaktadır; buna göre bakteri miktarının azalması obezite, insülin direnci ve diyabet gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (Pascale ve ark, 2019; Zmora ve ark, 2019). Metforminle tedavi edilmiş donörlerden HFD ile beslenen GF farelerine dışkı transferi, *B. fragilis*'in üremesini engelleyerek glukoz toleransını arttırdığı ve metforminle değiştirilmiş mikrobiyotanın glikoz düşürücü etkiler üretebileceği kanıtlanmıştır (Cao ve ark, 2019; Pascale ve ark, 2019). Bununla birlikte, 24 saat metformine maruz kalmanın bağırsak L hücrelerinden GLP-1 salgılanmasını doğrudan uyardığı gösterilmiştir (Pascale ve ark, 2019). Ayrıca, obez farelerde metformin ile tedavi, IgA üreten bağırsıklık hücrelerini arttırdığı ve bağırsak geçirgenliğini iyileştirdiği belirlenmiştir (Luck ve ark, 2019).

5.10. Antibiyotik

Antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını ve BA metabolizmasını değiştirerek insan fizyolojisini önemli ölçüde etkilediği gösterilmiştir (Moran ve Shanahan, 2014; Nakamura ve ark, 2020). Antibiyotik tedavisine bağlı olarak LPS konsantrasyonu düşmüştür; inflamasyon, glukoz intoleransı ve obezitenin gerilemesi sağlanmıştır (Araujo ve ark, 2017; Nakamura ve ark, 2020; Zhao, 2013). Antibiyotiklerin adipozite ve diyabet üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarda, antibiyotik tedavisinin HFD kaynaklı obez farelerin vücut ağırlığı ve vücut yağında azalmayı sağladığı gösterilmiştir (Faintuch J. Ve Faintuch S., 2019; Schroeder ve Backhed, 2016). Obez gönüllüler üzerinde yapılan bir başka çalışmada, 1 haftalık oral vankomisin kürü ile tedavi edilen obez gönüllülerin, bağırsak mikrobiyotasında belirgin değişikliklerle birlikte periferik insülin duyarlılığı ve BA dehidoksilasyonu azalmıştır. Vankomisin tedavisi, *Clostridium* IV ve XIV kümesine ait spesifik grupların, *L. plantarum* ve *F. prausnitzii* dahil olmak üzere çeşitli bütirat üreten türlerin ve gram pozitif bakterilerin sayısında azalma ile sonuçlanmıştır (Moran ve Shanahan, 2014; Reijnders ve ark, 2016). Pek çok çalışmada, sözde mikroorganizma içermeyen hayvanlar, sefadroksil, oksitetrasiklin ve eritromisin içeren kombinasyonlar gibi geniş spektrumlu antibiyotik kokteylleri ile bağırsak mikrobiyotasının çoğunun çıkarılmasıyla oluşturulur (Reijnders ve ark, 2016; Zhao, 2013). Ampisilin-neomisin kokteyllinin, HFD ile beslenen farelerde obezite gelişimini engellemesi, bağırsak mikrobiyotasının bu süreç için gerekli olduğunu göstermiştir (Reijnders ve ark, 2016; Zhao, 2013). Bu çalışma, mikrobiyotadan yoksun farelerin yüksek kalorili bir diyetin neden olduğu obeziteye dirençli olduğuna dair önceki bulguları desteklemektedir (Zhao, 2013; Wilkins ve Reimer, 2021). Başka bir çalışma erken yaşamda antibiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere ve nihayetinde bağırsıklık sisteminin anormal gelişimine neden olabileceğini ve farelerde yağlanmaya yatkınlığı arttırdığını göstermiştir (Faintuch J. ve Faintuch S., 2019; Ly ve ark, 2011; Moran ve Shanahan, 2014). Örneğin, erken yaşamda amoksisilin

bazlı antibiyotiğe maruziyetin, genlerin %10-30'unda bağırsağın olgunlaşma sürecini geciktirdiği, bağışıklık sistemine dahil olan genleri azalttığı ve sonuç olarak bağırsak bariyer işlevine müdahale ettiği bildirilmiştir (Klancic ve Reimer, 2020; Reijnders ve ark, 2016). Özellikle yaşamın ilk bir yılında antibiyotiklere maruz kalan çocukların, aşırı kilolu olma riski artmaktadır. Düşük doz penisilin ile tedavinin, bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiği, SCFA seviyelerini arttırdığı ve lipit-kolesterolün hepatik metabolizmasını değiştirerek yağ oranını arttırdığı bildirilmiştir (Klancic ve Reimer, 2020; Wilkins ve Reimer, 2021). Benzer şekilde bir başka çalışmada, antibiyotiklerin sıklıkla kullanıldığı yenidoğan yoğun bakım ünitelerindeki bebeklerde az sayıda anaerob ve daha yüksek sayıda enterokok, *Enterobacteriaceae* ve koagülaz negatif stafilokok bulunduğu belirtilmiştir (Ly ve ark, 2011). Ayrıca antibiyotikler, bağırsak mikrobiyota bileşiminin kararlı alternatif bir duruma geçmesine neden olabilir. Bu durum orjinal yapıya geri dönmeyi imkânsız hale getirir çünkü bazı üyeler geri döndürülemez bir şekilde ekosistemden çıkarılır (Reijnders ve ark, 2016; Zhang ve ark, 2012). Oysa diyet, yalnızca belirli bireylere büyüme avantajları ve diğerlerine dezavantajlar sağlar. Rahatsızlık giderildikten sonra normal duruma dönmeye izin verir (Reijnders ve ark, 2016; Zhang ve ark, 2012). Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin antibiyotiklerle modülasyonu, obezitenin önlenmesi ve tedavisinde önemli olabilir (Moran ve Shanahan, 2014; Reijnders ve ark, 2016).

5.11. Bariatrik Cerrahi

Obezite cerrahisi sonucunda hormon seviyelerinde ve mikrobiyota profilinde değişiklik meydana gelir (Moran ve Shanahan, 2014; Muscogiuri ve ark, 2019). Örneğin, mide baypası olan deneklerde, hem *Gammaproteobacteria* (*Enterobacteriaceae* dahil) hem de *Fusobacteriaceae* içeriğinin artması ve *Clostridia* içeriğinde orantılı azalmayla zayıf veya obez deneklerinkinden farklı bir mikrobiyota kompozisyonu sergilemiştir (Muscogiuri ve ark, 2019; Sanchez ve ark, 2021). Roux-en-Y gastrik baypas (RYGB) sonrası *Gammaproteobacteria* ve *Proteobacteria*'da büyük bir artış, *Firmicutes*'te orantılı bir düşüş ve metanojen kaybı gözlenmiştir (Moran ve Shanahan, 2014; Muscogiuri ve ark, 2019). Mikrobiyotanın RYGB ile indüklenen kilo kaybındaki rolü, sahte operasyon geçiren farelerden mikrobiyota alan GF farelerine kıyasla, RGYB ile tedavi edilen farelerden mikrobiyota transferi alan GF farelerinin önemli kilo kaybına ve azalmış yağ kütlelerine sahip olduğu gösterilmiştir (Moran ve Shanahan, 2014; Muscogiuri ve ark, 2019). İnsanlarda vücut ağırlığını azaltan ve glikoz regülasyonunu iyileştiren bir bariatrik cerrahi prosedürü olan dikey kollu gastrektomi (VSG), farelerde dolaşımdaki daha yüksek BA ve değiştirilmiş bağırsak mikrobiyota kompozisyonu ile ilişkilidir (Sanchez ve ark, 2021; Schroeder ve Backhed, 2016). Kalorisi azaltılmış diyetler veya bariatrik cerrahi gibi obezite tedavileri, bağırsak mikrobiyotasını değiştirerek, bağırsak mikrobiyotal bileşimini değiştirmenin, stabil kilo kaybına ulaşmak için ek bir mekanizma sağlama potansiyeline sahip olduğu hipotezini destekler (Mabey ve ark, 2020; Muscogiuri ve ark, 2019; Sanchez ve ark, 2021).

5.12. Fekal Mikrobiyal Transplantasyon

Dışkı, kolon ve rektumdaki doğrudan teması ve geçici varlığı nedeniyle, alt gastrointestinal sistemin sağlık durumunu yansıtan değerli bir biyolojik matrisi temsil eder ve konak ile simbiyotik mikroorganizmalar arasındaki benzersiz bir metabolik etkileşimi yansıtır (Mojsak ve ark, 2020). Mikrobiyal

modülasyonun oldukça sert bir adaptasyonu olan dışkı mikrobiyota nakli (FMT), tüm mikrobiyal topluluğu değiştirir (Fischer ve ark, 2017; Schroeder ve Backhed, 2016; Rodriguez ve ark, 2018). Obez bir vericiden mikrobiyota alan obez olmayan alıcı, vericinin bazı metabolik özelliklerini alır. Eğer GF fareleri gibi mikrobiyotadan yoksunsa DIO'ya direnç kazanır (Fischer ve ark, 2017; Moran ve Shanahan, 2014). Dışkı mikrobiyota nakli, bağırsak mikrobiyotası ve obezite gelişimi arasında nedensel bir ilişki olduğunu gösterir. Obez bireylere faydalı bakteriler verilmesi modülasyon sağlayabilir (Bakker ve Nieuwdorp, 2017; Rodriguez ve ark, 2018). Bununla birlikte, yapılan bir insan çalışmasında obez bireylere FMT uygulanmış ancak metabolizma ve vücut ağırlığı açısından anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Gelecekteki çalışmaların, donörlerin ve alıcıların mikrobiyota ve yaşam tarzı değişikliklerini dikkate alması gerektiği düşünülmektedir (Yu ve ark, 2020).

5.13. *Akkermansia muciniphila*

İnsan bağırsak mikrobiyotasında bol miktarda bulunan musin parçalayıcı bir bakteri türü olan *Akkermansia muciniphila*'nın azalması; obezite, insülin direnci, diyabet ve diğer kardiyometabolik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Klancic ve Reimer, 2020; Liu ve ark, 2017; Pascale ve ark, 2019). *Akkermansia muciniphila*'nın HFD ile beslenen farelere oral yoldan verilmesi, glikoz homeostazını önemli ölçüde iyileştirerek Tip 1 diyabet başlangıcını geciktirmektedir (Ballini ve ark, 2020; Nakamura ve ark, 2020; Pascale ve ark, 2019). Bu etkinin *A. muciniphila*'nın bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici etkisinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Ancak oksijen duyarlılığı uygun olmadığı için bu etki insanlarda açıkça gösterilmemiştir (Everard ve Cani, 2013; Pascale ve ark, 2019). *Akkermansia muciniphila*'nın farelerde yağ kütle gelişimini, insülin direncini ve dislipidemi azaltma kapasitesinin tespit edilmesi metabolik hastalıkların yönetiminde tedavi edici bir yaklaşım olarak gelecekteki insan araştırmalarının yolunu açar (Pascale ve ark, 2019; Rabot ve ark, 2016; Zhao, 2013). Epitelyal bariyerin korunmasında önemli olarak belirlenen *A. muciniphila* ve *B. thetaiotaomicron* türlerinin tükenmesi, LPS'nin dolaşıma taşınmasını artırabilir ve TNF α ve IL6 gibi pro-enflamatuar faktörlerin indüksiyonunu tetikleyebilir (Nakamura ve ark, 2020; Liu ve ark, 2017). Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelere üzüm veya kıvılcıklardan türetilen polifenollerin takviyesi, HFD'nin *A. muciniphila*'da azalma ile ilişkili olan enflamatuar ve obezogenik etkilerini azaltmıştır (Ejtahed ve ark, 2019; Zmora ve ark, 2019).

5.14. Diğer

Son zamanlarda, bir dizi deneysel ve epidemiyolojik çalışma, meyveler (üzüm, elma ve çilek), sebzeler (yeşil yapraklı sebzeler ve acı kavun), baharatlar (zerdeçal, kırmızı biber, biberiye ve tarçın) gibi çeşitli diyet bitkilerinin, baklagiller (bezelye, soya ve maş fasulyesi), tahıllar (karabuğday, sorgum, arpa, mısır ve buğday) ve çayın (yeşil, oolong ve siyah çaylar), bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve bolluğunu değiştirerek anti-obezite etkinlik gösterebileceğini bildirmiştir. Bu inceleme, bağırsak mikrobiyotasını modüle edecek fonksiyonel besinlerin geliştirilmesini teşvik edebilir (Cao ve ark, 2019; Muscogiuri ve ark, 2019). Bağırsak bakterileri kahverengi ve bej yağ dokularının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Aralıklı oruç, bağırsak mikrobiyotasını şekillendirerek beyaz yağ esmerleşmesini teşvik eder ve obeziteyi azaltır. Oruç tutmanın bej yağ gelişimini seçici olarak uyardığı ve böylelikle obezite, hepatik steatoz ve insülin direncini iyileştirdiği bildirilmiştir (Li

ve ark, 2017). Yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde yapılan bir araştırmada, *Portunus trituberculatus*'tan elde edilen yumurta yağının (Pt-yumurta yağı), LPS seviyelerini ve aşağı regüle Toll benzeri reseptör 4 yolunu düşürmesi, SCFA'ları arttırması kan şekeri ve serum insülin seviyelerini düşürmesi gibi anti-obezite üzerindeki profilaktik etkilerinin insan bağırsak sağlığında iyileşme için alternatif besin takviyesi olabileceğini bildirmiştir (Hu ve ark, 2020). Geleneksel Çin tıbbından izole edilen aktif maddeler, bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek HFD ile ilişkili konak obeziteyi iyileştirebilir. Örneğin, *Coptis chinensis*'in önemli bir farmakolojik bileşeni olan berberin, bağırsak mikrobiyotasının yapısal modülasyonu yoluyla HFD ile beslenen sıçanlarda obezite ve insülin direncinin gelişmesini engeller. Nuciferine (NUC) ise, HFD ile beslenen farelerde SCFA üretimini ve bağırsak sıkı bağlantı ekspresyonunu arttırır, serum LPS seviyelerini ve proinflatuar sitokin üretimini azaltır. Obeziteyi önlemek için potansiyel bir ilaç olarak NUC geliştirilebilir ve bağırsak mikrobiyotası, NUC'nin potansiyel anti-obezite stratejisinin hedefini temsil edebilir (Wang ve ark, 2020).

Obez farelerin diyetine wasabi eklenmesinin, *Allobaculum* ve *Bifidobacterium* sayısını arttırdığı, *Desulfovibrionaceae* sayısını azalttığı bildirilmiştir. Wasabi kaynaklı bağırsak mikrobiyota değişiklikleri, gelişmiş konakçı lipid belirteçleri ile ilişkilendirilmiştir (Thomaz ve ark, 2020). Yaygın bir gıda katkı maddesi olarak kullanılan glutamat, kemirgenlere uygulandığında obeziteye neden olabileceği belgelenmiş olup *B. thetaiotaomicron* ile beslenen farelerde gözlenen daha yüksek lipoliz ile tutarlı olarak, düşük lipoliz ve genişlemiş adipositler, monosodyum-glutamat kaynaklı obeziteyle ilişkilendirilmiştir. Gıda katkı maddelerinin mikrobiyotaya etkilerinin araştırılması ve böylelikle potansiyel zararlı olanlarının sınırlandırılması mikrobiyotayı modüle etmede faydalı olabilir (Liu ve ark, 2017). Amino asit L-glutaminin (GLN) bağırsakta fizyolojik bir rol oynadığı ve bağırsak enerji üretiminin beslenme açısından önemli bir kısmına katkıda bulunduğu bilinir. Aşırı kilolu ve obez yetişkinlerde GLN ile oral takviye, obez ve aşırı kilolu yetişkinlerin bağırsak mikrobiyotasını kilo kaybında görülen etkilere benzer şekilde değiştirmiş olup *Firmicutes*'in *Bacteroidetes*'e oranını azaltmıştır. L-glutaminin bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikleri teşvik ettiği bulgusu, bağırsak bakteri profilini modüle etmede bazı besin maddelerinin önemi için destek sağlamaktadır (de Souza ve ark, 2015).

6. Tartışma

Gnotobiyotik hayvanlar haricinde, doğada organize bir bağırsağa sahip her hayvan, fermentasyon yoluyla kompleks polisakkaritleri parçalamak için mikroorganizmaları kullanır (Shen ve Maitin, 2015). Fare çalışmalarının çoğunda GF/gnotobiyotik fareler kullanılır. Ancak GF hayvanlarında sindirim süreçlerinin geleneksel farelerden farklı olduğu dikkate alınmalıdır (Araujo ve ark, 2017; Fan ve Pedersen, 2020). Mikroorganizma içermeyen hayvanları bir veya birkaç mikroorganizma türü ile ilişkilendiren çalışmalar, bağırsaktaki mikroorganizma etkileşimlerini aydınlatmada yararlı olsa da memeli-mikrobiyota etkileşimlerini modellemede daha az yararlıdır, çünkü mikroorganizmasız durum, her iki açıdan da anormal bir bağırsak ortamı yaratır (Rosenbaum ve ark, 2015). Üstelik filum düzeyinde hem insan hem de kemirgen bağırsak mikrobiyotası arasında önemli benzerlik olmasına rağmen, daha düşük taksonomik sıralarda önemli farklılıklar vardır. Örneğin

farelerde bulunan birçok bakteri cinsi ve türü insanlarda görülmez (Araujo ve ark, 2017).

Bu derlemede, beyin-bağırsak eksenine bağlı olarak mikrobiyota ile obezite ilişkisi açıklanmıştır. Literatürde, obezitenin metabolik bir hastalık olmasının ötesinde nörobiyolojik temelini olduğu da bildirilmektedir (Avşar ve ark., 2017). Çoğu çalışma, vücut ağırlığı ve bağırsak mikrobiyotası arasında bir ilişki olduğunu doğrulasa da obez veya zayıf mikrobiyotayı oluşturan gruplar üzerinde çok az fikir birliği bulunur (Bakker ve Nieuwdorp, 2017; Rosenbaum ve ark, 2015). Fikir birliğinin olmaması, obezitede nedensel veya koruyucu bir rolün henüz belirli mikroorganizmalara güvenle atanamayacağı anlamına gelir (Shen ve Maitin, 2015). Bununla birlikte, bazı çalışmaların sınırlamalarından biri, mikrobiyota transplantasyonunun, donmuş dışkı ile gerçekleştirilmesidir (Rabot ve ark, 2016). Üstelik çalışma, mikrobiyota manzaralarının anlık görüntüleridir ve bağırsak mikrobiyomunun kısa vadeli ve uzun vadeli dinamikleri hakkında daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (Fan ve Pedersen, 2020). Örneğin, C57BL/6J farelerinin HFD diyetinde obezite geliştirdiği bilinir ve yüksek doymuş yağ kronik maruziyet, obezitenin gelişiminde bağırsak mikrobiyotasının rolünü sınırlarken diyet-konakçı etkileşimlerini güçlendiren deneysel bir duruma yol açabilir. Bağırsak mikrobiyotasının C57BL/6J farelerde obeziteye katkısının sınırlı olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (Cao ve ark, 2019; Rabot ve ark, 2016). Tutarsız sonuçlar, her çalışmada benzersiz deneysel tasarım, mikrobiyota, beslenme ve diyetle ilgili olabilir (Rabot ve ark, 2016). Bağırsak mikrobiyotasındaki büyük ve karmaşık bireyler arası varyasyon nedeniyle, ideal insan deneme tasarımı, aynı kişilerde yıllarca çeşitli kontrollü çapraz geçiş müdahaleleri gerçekleştirmeyi gerektirir (Fan ve Pedersen, 2020). Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının insan ortamında diyet, egzersiz, ilaç ve benzeri etkilere nasıl aracılık ettiği veya bunları nasıl değiştirdiğine dair popülasyonla ilgili mekanik içgörüler elde etmenin tek gerçekçi yolu, dikkatlice hazırlanmış, uzun süreli, randomize kontrollü denemelerden geçer (Cao ve ark, 2019; Fan ve Pedersen, 2020). Bağırsak mikrobiyotasının karmaşıklığı göz önüne alındığında, erken yaşamdaki manipülasyonunun obeziteyi önleyip tedavi edemeyeceğini güvenle belirleyebilmek için ek araştırmalara ihtiyaç vardır (Ly ve ark, 2011).

7. Sonuç

Bağırsak mikrobiyotasının insan sağlığında vazgeçilmez bir rol oynadığı bulgusu, klinik tıpta yeni çalışma alanları açmıştır. Birçok çalışma, GF farelerinin zayıf mikrobiyota ile aşılınca zayıf kaldığını, obez mikrobiyota ile aşılırsa obezite geliştirdiğini göstererek bağırsak mikrobiyotasının obezitedeki nedensel rolüne işaret eder. Çeşitli hayvan çalışmalarında bağırsak mikrobiyotasının obezitenin başlangıcında rol oynadığı, obezite ve obeziteye neden olan diyetlerle değiştirildiği ve diyetle ilişkili obezite ve ilişkili durumların bazı mekanizmalarına aracılık ettiği düşünüldüğünde, metabolik sağlıkta önemini gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Üstelik, bağırsak mikroorganizmaları iştah, besin alımı ve tokluğu düzenleme yetenekleriyle de obeziteyi etkiler. Diyete olumsuz fizyolojik tepkiler veren mikroorganizmaların tanımlanması, modern diyetler/yaşam tarzları bağlamında fizyolojik işlevi optimize eden kişiselleştirilmiş mikrobiyotaların gelecekteki tasarımını kolaylaştırabilir. Mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamış olsa da prebiyotikler, probiyotikler, polifenoller ve egzersizin HFD kaynaklı bağırsak fenotipini tersine çevirdiği ve

obezite ve bununla ilişkili metabolik komplikasyonların şiddetini hafiflettiği gösterilmiştir. Obez bağırsak mikrobiyotasında fonksiyonel değişikliklere neden olan potansiyel faktörleri tanımlamak önemlidir. Makro besinler, mikro besinler ve gıda katkı maddeleri, belirli cinslerin bolluğunu veya mikrobiyal metabolit manzarasını değiştirmek için mikrobiyota ile etkileşime girer ve bu karmaşık ağ içinde, konakçı üzerinde hem yararlı hem de zararlı etkiler gösterir. Obezite karşıtı fonksiyonel besinler iştahı engellemek, yağ ve karbonhidratların emilimini azaltmak, enerji tüketimini hızlandırmak ve bağırsak mikrobiyotasını modüle etmek gibi etkileriyle kilo vermede faydalı roller oynayabilir. Bununla birlikte, metabolik olarak sağlıklı bir mikrobiyota esas olarak yüksek lifli, düşük hayvansal yağlı ve düşük hayvansal proteinli diyetle elde edilebilir. Yüksek hayvansal yağ ve protein diyeti, hareketsiz yaşam, sigara, alkol alımı ve nispeten seyrek dışkılama ile uyarılan mikrobiyal disbiyoz, sızdıran bir mukoza, bağırsak ve sistemik inflamasyonla sonuçlanabilir ve obeziteye yol açabilir. Konakçı metabolik sağlığını geliştirme kapasitesine sahip bir insan bağırsak mikrobiyotasının altın standart bir referansı yoktur. Bunun nedeni, özellikle taksonomi düzeylerinde, farklı demografi, etnik köken, cinsiyet, yaş ve sağlık durumundaki bireyler arasında çok büyük farklılıklar olmasıdır. Bağırsak mikrobiyotasını hedef alan beslenme müdahalesinin obezitenin tıbbi takibinde dikkate alınması gerekir. Bağırsak mikrobiyotası, obezite ve obezite ile ilgili bozuklukların yönetiminde potansiyel bir beslenme ve farmakolojik hedefdir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasını modüle etme kabiliyetine sahip diyet veya terapötik bileşenler, obezite yönetimi için umut verici bir aday olabilir.

Kaynakça

D., White, B. A., et al. (2018). Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc*, 50(4), 747-57.

Araújo, J. R., Tomas, J., Brenner, C., & Sansonetti, P. J. (2017). Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity. *Biochimie*, 141, 97-106.

Avsar, O., Kuskucu, A., Sancak, S., Genc, E. (2017). Are dopaminergic genotypes risk factors for eating behavior and obesity in adults? *Neurosci Lett*. 27(654), 28-32. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.06.023.

Bakker, G. J., & Nieuwdorp, M. (2017). Relationship between gut microbiota, energy metabolism, and obesity. In *The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology* (pp. 255-258). Academic Press.

Ballini, A., Scacco, S., Boccellino, M., Santacroce, L., & Arrigoni, R. (2020). Microbiota and Obesity: Where Are We Now?. *Biology*, 9(12), 415.

Bellenger, J., Bellenger, S., Bourragat, A., Escoula, Q., Weill, P., & Narce, M. (2021). Intestinal microbiota mediates the beneficial effects of n-3 polyunsaturated fatty acids during dietary obesity. *OCL*, 28, 21.

Biyong, E. F., Alfors, S., Dumetz, F., Helbling, J. C., Aubert, A., Brossaud, J., et al. (2021). Dietary vitamin A supplementation prevents early obesogenic diet-induced microbiota, neuronal and cognitive alterations. *International Journal of Obesity*, 45(3), 588-598.

Blaner, W. S. (2019). Vitamin A signaling and homeostasis in obesity, diabetes, and metabolic disorders. *Pharmacology & therapeutics*, 197, 153-178.

Bruce-Keller, A. J., Salbaum, J. M., Luo, M., Blanchard IV, E., Taylor, C. M., Welsh, D. A., & Berthoud, H. R. (2015). Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biological psychiatry*, 77(7), 607-615.

Cao, S. Y., Zhao, C. N., Xu, X. Y., Tang, G. Y., Corke, H., Gan, R. Y., & Li, H. B. (2019). Dietary plants, gut microbiota, and obesity: Effects and mechanisms. *Trends in Food Science & Technology*, 92, 194-204.

Clarke, S. F., Murphy, E. F., O'Sullivan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A., ... & Cotter, P. D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, 63(12), 1913-1920.

Coelho, O. G. L., Cândido, F. G., & Alfenas, R. D. C. G. (2019). Dietary fat and gut microbiota: mechanisms involved in obesity control. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(19), 3045-3053.

Crovesy, L., Masterson, D., & Rosado, E. L. (2020). Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *European journal of clinical nutrition*, 74(9), 1251-1262.

Çatak, J., Develi, A. Ç., Sorguven, E., Özilgen, M., & İnal, H. S. (2015). Lifespan entropy generated by the masseter muscles during chewing: an indicator of the life expectancy?. *International Journal of Exergy*, 18(1), 46-67.

Çatak, J., Develi, E., & Bayram, S. (2019). Comparison the work of breathing between healthy and obese by thermodynamic analysis. *European Respiratory Journal*; 54(63), PA753.; DOI: 10.1183/13993003.congress-2019.PA753.

Çatak, J. (2020). Quantitative Analyses of Glyoxal and Methylglyoxal Compounds in FrenchFry Samples by HPLC Using 4-Nitro-1, 2-Phenlenediamine as A Derivatizing Reagent. *International Journal of Innovative Research and Reviews*, 4(1), 20-24.

Çatak, J., Develi, E., & Bayram, S. (2021a). How does obesity affect bioenergetics in human respiratory muscles? *Human Nutrition & Metabolism*, 26, 200136 DOI: 10.1016/j.hnm.2021.200136.

Çatak, J., Demirci, A. & Yaman, M. "Besin Alerjileri ve Mikrobiyota." *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi* 27 (2021b): 902-910.

de Souza, A. Z. Z., Zambom, A. Z., Abboud, K. Y., Reis, S. K., Tannihão, F., Guadagnini, D., et al (2015). Oral supplementation with L-glutamine alters gut microbiota of obese and overweight adults: A pilot study. *Nutrition*, 31(6), 884-889.

Dong, J. L., Zhu, Y. Y., Ma, Y. L., Xiang, Q. S., Shen, R. L., & Liu, Y. Q. (2016). Oat products modulate the gut microbiota and produce anti-obesity effects in obese rats. *Journal of Functional Foods*, 25, 408-420.

Ejtahed, H. S., Soroush, A. R., Siadat, S. D., Hoseini-Tavassol, Z., Larijani, B., & Hasani-Ranjbar, S. (2019). Targeting obesity management through gut microbiota modulation by herbal products: A systematic review. *Complementary therapies in medicine*, 42, 184-204.

Everard, A., & Cani, P. D. (2013). Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 27(1), 73-83.

Faintuch, J., & Faintuch, S. (Eds.). (2019). *Microbiome and Metabolome in Diagnosis, Therapy, and Other Strategic Applications*. Academic Press.

- Fan, Y., & Pedersen, O. (2020). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews Microbiology*, 1-17.
- Fischer, M., Sipe, B., Torbeck, M., Xu, H., Kassam, Z., & Allegretti, J. R. (2017). Does fecal microbiota transplantation from an obese donor lead to weight gain? a case series of 70 recipients. *Gastroenterology*, 152(5), S1004.
- Fitzpatrick, E., & Dhawan, A. (2019). Childhood and adolescent nonalcoholic fatty liver disease: is it different from adults?. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 9(6), 716-722.
- Gizlici, M. N., & Çatak, J. (2019). Diabetes Mellitus ve Çinko İlişkisi. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*, 3(2), 107-113.
- Gumpper, K., Dangel, A. W., Pita-Grisanti, V., Krishna, S. G., Lara, L. F., Mace, T., et al. (2020). Lipocalin-2 expression and function in pancreatic diseases. *Pancreatology*, 20(3), 419-424.
- Hiel, S., Gianfrancesco, M. A., Rodriguez, J., Portheault, D., Leyrolle, Q., Bindels, L. B., et al. (2020). Link between gut microbiota and health outcomes in inulin-treated obese patients: lessons from the Food4Gut multicenter randomized placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 39(12), 3618-3628.
- Hu, S., Yang, H., Gao, X., Li, S., Jiang, W., & Liu, Y. (2020). Egg oil from *Portunus trituberculatus* alleviated obesity and regulated gut microbiota in mice. *Scientific Reports*, 10(1), 1-10.
- Kim, D. H., Kim, H., Jeong, D., Kang, I. B., Chon, J. W., Kim, H. S., et al. (2017). Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargeted community analysis with correlation of biomarkers. *The Journal of nutritional biochemistry*, 44, 35-43.
- Klancic, T., & Reimer, R. A. (2020). Gut microbiota and obesity: Impact of antibiotics and prebiotics and potential for musculoskeletal health. *Journal of Sport and Health Science*, 9(2), 110-118.
- Lane, M., Howland, G., West, M., Hockey, M., Marx, W., Loughman, A., et al. (2020). The effect of ultra-processed very low-energy diets on gut microbiota and metabolic outcomes in individuals with obesity: A systematic literature review. *Obesity research & clinical practice*.
- Legrand, R., Lucas, N., Dominique, M., Azhar, S., Deroissart, C., Le Solliec, M. A., et al. (2020). Commensal *Hafnia alvei* strain reduces food intake and fat mass in obese mice—A new potential probiotic for appetite and body weight management. *International Journal of Obesity*, 44(5), 1041-1051.
- Li, G., Xie, C., Lu, S., Nichols, R. G., Tian, Y., Li, L., et al. (2017). Intermittent fasting promotes white adipose browning and decreases obesity by shaping the gut microbiota. *Cell metabolism*, 26(4), 672-685.
- Lin, H., An, Y., Hao, F., Wang, Y., & Tang, H. (2016). Correlations of fecal metabolomic and microbiomic changes induced by high-fat diet in the pre-obesity state. *Scientific reports*, 6(1), 1-14.
- Liu, R., Hong, J., Xu, X., Feng, Q., Zhang, D., Gu, Y., et al. (2017). Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nature medicine*, 23(7), 859.
- Luck, H., Khan, S., Kim, J. H., Copeland, J. K., Revelo, X. S., Tsai, S., et al. (2019). Gut-associated IgA+ immune cells regulate obesity-related insulin resistance. *Nature communications*, 10(1), 1-17.
- Luthold, R. V., Fernandes, G. R., Franco-de-Moraes, A. C., Folchetti, L. G., & Ferreira, S. R. G. (2017). Gut microbiota interactions with the immunomodulatory role of vitamin D in normal individuals. *Metabolism*, 69, 76-86.
- Ly, N. P., Litonjua, A., Gold, D. R., & Celedón, J. C. (2011). Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity?. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(5), 1087-1094.
- Mabey, J. G., Chaston, J. M., Castro, D. G., Adams, T. D., Hunt, S. C., & Davidson, L. E. (2020). Gut microbiota differs a decade after bariatric surgery relative to a nonsurgical comparison group. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 16(9), 1304-1311.
- Mishra, A. K., Dubey, V., & Ghosh, A. R. (2016). Obesity: an overview of possible role (s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. *Metabolism*, 65(1), 48-65.
- Miyamoto, J., Igarashi, M., Watanabe, K., Karaki, S. I., Mukoyama, H., Kishino, S., et al. (2019). Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids. *Nature communications*, 10(1), 1-15.
- Mojsak, P., Rey-Stolle, F., Parfieniuk, E., Kretowski, A., & Ciborowski, M. (2020). The role of gut microbiota (GM) and GM-related metabolites in diabetes and obesity. A review of analytical methods used to measure GM-related metabolites in fecal samples with a focus on metabolites' derivatization step. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 113617.
- Monda, V., Villano, I., Messina, A., Valenzano, A., Esposito, T., Moscatelli, F., ... & Messina, G. (2017). Exercise modifies the gut microbiota with positive health effects. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 1-8.
- Moran, C. P., & Shanahan, F. (2014). Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 28(4), 585-597.
- Moschen, A. R., Adolph, T. E., Gerner, R. R., Wieser, V., & Tilg, H. (2017). Lipocalin-2: a master mediator of intestinal and metabolic inflammation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 28(5), 388-397.
- Muscogiuri, G., Cantone, E., Cassarano, S., Tuccinardi, D., Barrea, L., Savastano, S., & Colao, A. (2019). Gut microbiota: a new path to treat obesity. *International journal of obesity supplements*, 9(1), 10-19.
- Nagano, T., & Yano, H. (2020). Dietary cellulose nanofiber modulates obesity and gut microbiota in high-fat-fed mice. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 22, 100214.
- Nakamura, A., Yokoyama, Y., Tanaka, K., Benegiamo, G., Hirayama, A., Zhu, Q., et al. (2020). Asperuloside Improves Obesity and Type 2 Diabetes through Modulation of Gut Microbiota and Metabolic Signaling. *Iscience*, 23(9), 101522.
- Neyrinck, A. M., Rodriguez, J., Zhang, Z., Seethaler, B., Sánchez, C. R., Roumain, M., et al. (2020). Fecal metabolites reflecting the interaction between prebiotic dietary fiber and the gut microbiota in obese patients. *Clinical Nutrition ESPEN*, 40, 521-522.
- Nicolucci, A. C., Hume, M. P., Martínez, I., Mayengbam, S., Walter, J., & Reimer, R. A. (2017). Prebiotics reduce body fat and alter intestinal microbiota in children who are

- overweight or with obesity. *Gastroenterology*, 153(3), 711-722.
- Núñez, I. N., Galdeano, C. M., de LeBlanc, A. D. M., & Perdígón, G. (2014). Evaluation of immune response, microbiota, and blood markers after probiotic bacteria administration in obese mice induced by a high-fat diet. *Nutrition*, 30(11-12), 1423-1432.
- Palmas, V., Pisanu, S., Madau, V., Casula, E., Deledda, A., Cusano, R., et al. (2021). Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Scientific reports*, 11(1), 1-14.
- Parks, B. W., Nam, E., Org, E., Kostem, E., Norheim, F., Hui, S. T., et al. (2013). Genetic control of obesity and gut microbiota composition in response to high-fat, high-sucrose diet in mice. *Cell metabolism*, 17(1), 141-152.
- Pascale, A., Marchesi, N., Govoni, S., Coppola, A., & Gazzaruso, C. (2019). The role of gut microbiota in obesity, diabetes mellitus, and effect of metformin: new insights into old diseases. *Current opinion in pharmacology*, 49, 1-5.
- Petriz, B. A., Castro, A. P., Almeida, J. A., Gomes, C. P., Fernandes, G. R., Kruger, R. H., et al. (2014). Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. *BMC genomics*, 15(1), 1-13.
- Qiu, X., Macchietto, M. G., Liu, X., Lu, Y., Ma, Y., Guo, H., et al. (2020). Identification of gut microbiota and microbial metabolites regulated by an antimicrobial peptide lipocalin 2 in high fat diet-induced obesity. *International Journal of Obesity*, 45(1), 143-154.
- Quiroga, R., Nistal, E., Estébanez, B., Porras, D., Juárez-Fernández, M., Martínez-Flórez, S., et al. (2020). Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children. *Experimental & Molecular Medicine*, 52(7), 1048-1061.
- Rabot, S., Membrez, M., Blancher, F., Berger, B., Moine, D., Krause, L., et al. (2016). High fat diet drives obesity regardless the composition of gut microbiota in mice. *Scientific reports*, 6(1), 1-11.
- Reijnders, D., Goossens, G. H., Hermes, G. D., Neis, E. P., van der Beek, C. M., Most, J., et al. (2016). Effects of gut microbiota manipulation by antibiotics on host metabolism in obese humans: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cell metabolism*, 24(1), 63-74.
- Rodriguez, J., Neyrinck, A., Le Roy, T., Leclercq, S., Hiel, S., Cani, P., et al. (2018). Implication of the gut microbiota in personalized metabolic response to dietary inulin in obese patients. *Clinical Nutrition*, 37, S148.
- Rosenbaum, M., Knight, R., & Leibel, R. L. (2015). The gut microbiota in human energy homeostasis and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(9), 493-501.
- Sanchez-Carrillo, S., Ciordia, S., Rojo, D., Zubeldia-Varela, E., Méndez-García, C., Martínez-Martínez, M., et al. (2021). A body weight loss-and health-promoting gut microbiota is established after bariatric surgery in individuals with severe obesity. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 193, 113747.
- Schroeder, B. O., & Bäckhed, F. (2016). Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature medicine*, 22(10), 1079.
- Sen, T., Cawthon, C. R., Ihde, B. T., Hajnal, A., DiLorenzo, P. M., Claire, B., & Czaja, K. (2017). Diet-driven microbiota dysbiosis is associated with vagal remodeling and obesity. *Physiology & behavior*, 173, 305-317.
- Sergeev, I. N., Aljutaily, T., Walton, G., & Huarte, E. (2020). Effects of synbiotic supplement on human gut microbiota, body composition and weight loss in obesity. *Nutrients*, 12(1), 222.
- Shen, Q., & Maitin, V. (2015). Obesity-associated gut microbiota: characterization and dietary modulation. In *Diet-Microbe Interactions in the Gut* (pp. 149-171). Academic Press.
- Thomaz, F. S., Tomsett, K. I., Panchal, S. K., Worrall, S., & Nitert, M. D. (2020). Wasabi supplementation alters the composition of the gut microbiota of diet-induced obese rats. *Journal of Functional Foods*, 67, 103868.
- Torres-Fuentes, C., Schellekens, H., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). The microbiota-gut-brain axis in obesity. *The Lancet Gastroenterology & hepatology*, 2(10), 747-756.
- Toubal, A., Kiaf, B., Beaudoin, L., Cagninacci, L., Rhimi, M., Fruchet, B., et al. (2020). Mucosal-associated invariant T cells promote inflammation and intestinal dysbiosis leading to metabolic dysfunction during obesity. *Nature communications*, 11(1), 1-20.
- Upadhyay, V., Poroyko, V., Kim, T. J., Devkota, S., Fu, S., Liu, D., et al. (2012). Lymphotoxin regulates commensal responses to enable diet-induced obesity. *Nature immunology*, 13(10), 947.
- Wang, P., Gao, X., Li, Y., Wang, S., Yu, J., & Wei, Y. (2020). *Bacillus natto* regulates gut microbiota and adipose tissue accumulation in a high-fat diet mouse model of obesity. *Journal of Functional Foods*, 68, 103923.
- Wang, Y., Yao, W., Li, B., Qian, S., Wei, B., Gong, S., et al. (2020). Nuciferine modulates the gut microbiota and prevents obesity in high-fat diet-fed rats. *Experimental & Molecular Medicine*, 1-17.
- Wei, M., Huang, F., Zhao, L., Zhang, Y., Yang, W., Wang, S., et al. (2020). A dysregulated bile acid-gut microbiota axis contributes to obesity susceptibility. *EBioMedicine*, 55, 102766.
- Wilkins, A. T., & Reimer, R. A. (2021). Obesity, Early Life Gut Microbiota, and Antibiotics. *Microorganisms*, 9(2), 413.
- Yu, E. W., Gao, L., Stastka, P., Cheney, M. C., Mahabamunage, J., Torres Soto, M., et al. (2020). Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: the FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. *PLoS medicine*, 17(3), e1003051.
- Zhang, C., Yin, A., Li, H., Wang, R., Wu, G., Shen, J., et al. (2015). Dietary modulation of gut microbiota contributes to alleviation of both genetic and simple obesity in children. *EBioMedicine*, 2(8), 968-984.
- Zhang, C., Zhang, M., Pang, X., Zhao, Y., Wang, L., & Zhao, L. (2012). Structural resilience of the gut microbiota in adult mice under high-fat dietary perturbations. *The ISME journal*, 6(10), 1848-1857.
- Zhao, L. (2013). The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nature Reviews Microbiology*, 11(9), 639-647.
- Zmora, N., Suez, J., & Elinav, E. (2019). You are what you eat: diet, health and the gut microbiota. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 16(1), 35-56.