

Antibiyotik kullanımı ve obezite arasındaki köprü: Mikrobiyota mı?

The bridge between antibiotic use and obesity: Is it a microbiota?

Serap SÜZÜK-YILDIZ¹, Dilek ÖZTAŞ²

ÖZET

Hemostazın sağlanması ve hastalıkların gelişmesinde belirgin etkisi olan bağırsak mikrobiyotası insan gastrointestinal sisteminde yaşayan kompleks ve dinamik bir mikroorganizma topluluğundan oluşmaktadır. Bağırsak bakterileri, immünite ile metabolik hemostazın devamlılığının sağlanmasında ve patojen mikroorganizmalara karşı korunmada kritik rol oynar. Bebeklik döneminde insan bağırsak mikrobiyotası gelişimine çok sayıda faktör etki etmektedir. İnsan mikrobiyom projesi ile başlayan hastalıklara yaklaşım, yeni patogenezleri ortaya koymaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının değişimi (disbiyozis) birçok inflamatuvar hastalığın patojenizi ile ilişkilidir. Antibiyotikler mikrobiyota gelişiminde ve değişimindeki en önemli faktörlerden biridir. Çocukluk çağı obezitesinin prevalansındaki artış sağlık çalışanlarının karşılaştığı en büyük sorunlardan biridir. Obezite riskini azaltmada etkili stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu stratejilerin geliştirilmesi ise obezite gelişiminde rol oynayan faktörlerin daha iyi anlaşılmasına bağlıdır. Son yıllardaki veriler, obeziteye neden olan risklerin bebeklik döneminde başlayabileceğini ve çocukluk çağında fazla kilolu olmanın, ileri yaşlardaki obezitenin güçlü bir tahmini faktör olabileceğini göstermektedir. Özellikle iki yaşına kadar kullanılan antibiyotiklerin çocukluk çağında

ABSTRACT

The human gastrointestinal tract harbors a complex and dynamic population of microorganisms, the gut microbiota, which exert a marked influence on the host during homeostasis and disease. Intestinal bacteria play a crucial role in maintaining immune and metabolic homeostasis and protecting against pathogens. Many factors contribute to the establishment of the human gut microbiota during infancy. The approach to diseases that begin with the human microbiome project reveals new pathogenesis. Altered gut bacterial composition (dysbiosis) has been associated with the pathogenesis of many inflammatory diseases. Antibiotics are one of the most important factors in the development and change of microbiota. The increasing prevalence of childhood obesity is one of the greatest challenges facing medical professionals. Effective strategies for reducing the risk of obesity are desperately needed. The development of these strategies is dependent on a better understanding of the factors that play a role in the development of obesity. The data in recent years show that the risks of obesity can start in infancy and that being overweight in childhood is a strong predictor of obesity in old age. Particularly, the relationship between the antibiotics used up to the age of two and their childhood overweight or obesity is revealed by

¹Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler DB, Ankara
²Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı AD, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Serap SÜZÜK-YILDIZ

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Adnan Saygun Cad. No: 55 E Blok Sıhhiye Ankara - Türkiye
Tel : +90 532 682 49 23 E-posta / E-mail : serapsuzuk@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.03.2018
Kabul Tarihi / Accepted : 16.05.2018

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2018.67689

Süzük-Yıldız S, Öztaş D. Antibiyotik kullanımı ve obezite arasındaki köprü: Mikrobiyota mı?
Türk Hij Den Biol Derg, 2019; 76(1): 99-108

fazla kilo veya obezite ile arasındaki ilişki epidemiyolojik çalışmalar ile ortaya konmaktadır. Antibiyotik kullanımına bağlı gelişen disbiyozisin obezite zeminini nasıl ortaya çıkardığı ancak iyi dizayn edilmiş hayvan deneyleri ile ortaya konulabilir. Obez bireyler zayıf olanlara kıyasla bağırsak mikrobiyota içeriğinde belirgin farklılıklar gösterirler. Obezite, Firmicutes filumundaki artış ve Bacteroidetes filumundaki azalış ile ilişkilidir. Obezite ile ilişkili bağırsak mikrobiyotası, bağırsakta besinlerden alınan enerjiyi de arttırmaktadır. Bugün için elde edilen verilere göre antibiyotikler, mikrobiyota bileşiminde değişikliğe neden olabileceği gibi farklı fizyolojik mekanizmalar ve gen düzeyindeki değişikliklerle de obezite zeminini hazırlayabilirler. Bu derlemede antibiyotik kullanımına bağlı oluşan disbiyozisin etkisine bağlı olarak gelişen obezitenin nedenleri tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota, antibiyotik, obezite

epidemiological studies. How dysbiosis caused by the use of antibiotics can reveal the ground of obesity can be demonstrated with well-diased animal experiments. Obese individuals exhibit marked differences in the composition of the intestinal microbial community as compared to lean subjects. Obesity is associated with an increased abundance of the phylum Firmicutes and a decrease in Bacteroidetes. The intestinal microbiota associated with obesity increase intestinal energy uptake from the food too. According to the data obtained today, antibiotics may cause changes in the microbiota composition, as well as different physiological mechanisms and changes in gene level to prepare the ground for obesity. The causes of obesity due to the effect of antibiotics caused by dysbiosis are discussed in this review.

Key Words: Microbiota, antibiotic, obesity

GİRİŞ

İnsan bağırsak mukozası, bünyesinde yaklaşık olarak 1014 kadar bakteri ile kolonize olmuş epitel, lamina propria ve muskularis mukoza tabasından oluşmaktadır. Bağırsaktaki bu bakteri sayısı, insan vücudundaki hücrelerin sayısından on kat daha fazladır (1). Normal flora olarak adlandırdığımız bu bakteri topluluğu, “İnsan Mikrobiyom Projesi” ile birlikte mikrobiyota olarak tanımlanmıştır (2). Mikroorganizmaların tüm genomuna ise mikrobiyom adı verilmiştir. Bu tanımlamalarla insan, sadece %10’u insan hücrelerinden %90’nı mikrobiyal hücrelerden oluşan süperorganizmadır (3). Mikrobiyota bağırsak bütünlüğünün (4), enerjinin (5), patojen mikroorganizmalara karşı korunmanın (6), immün sistemin regülasyonunun (7) sağlanmasında önemli bir role sahiptir. Mikrobiyotanın düzenlediği bu fizyolojik yapı, mikrobiyotanın hem sayı hem de çeşitlilik bakımından değişime uğraması ile zarar

görebilmektedir. Mikrobiyotada oluşan bu değişim disbiyozis olarak tanımlanmaktadır. Disbiyozisin bugün için artık birçok bağırsak ve bağırsak dışı hastalık ve/veya sendromun patogenezinin sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar yayımlanmaktadır (8).

Bugün için obezite tüm dünyada her yaşta insanın sorunudur. Obezite ile mücadelede obezite nedenlerinin çok iyi anlaşılması sorunun çözümüne daha iyi bir yaklaşım sağlayacaktır. Çocukluk çağındaki kilolu veya obez olma durumu ileri yaşlardaki kilolu veya obez olma durumu ile sıkı ilişkilidir. Özellikle çocukluk çağında kullanılan antibiyotiklerin obezite ile yakında ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (9).

Bu derlemede, antibiyotik kullanıma bağlı olarak gelişebilecek disbiyozisin obezite gelişimindeki rolünün sunulması amaçlanmıştır.

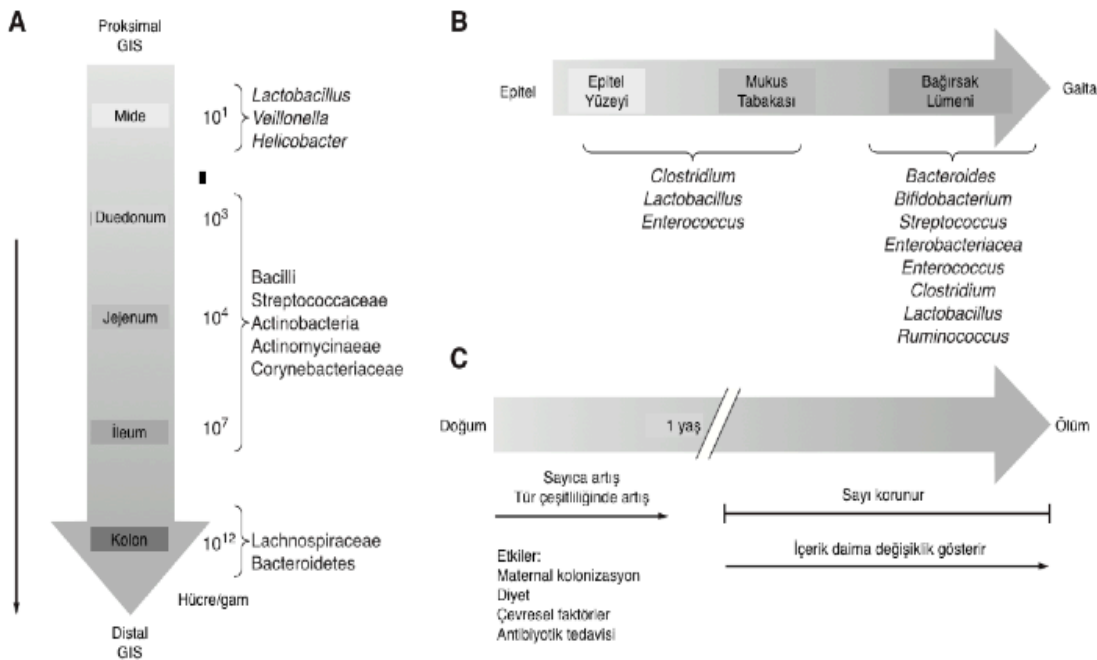
Mikrobiyota gelişimi

İnsan mikrobiyotası; normal doğumda vajinal floraya, sezeryan doğumda anne deri florasına benzer yapıda gelişmeye başlar. Doğumdan sonra anne sütü ya da formül mama ile beslenme mikrobiyotanın farklılaşmasındaki en önemli faktörlerden biridir. İlerleyen aylarda katı yiyeceklere geçilmesi mikrobiyota değişiminin bir diğer önemli basamağını oluşturur ve bundan sonra ileri yaşlara kadar bağırsak mikrobiyotasında çok büyük değişiklikler görülmez (10-12).

Bireysel olarak mikrobiyota yapısında değişiklikler olmasına rağmen mikrobiyota esas olarak dört filum üyesinden meydana gelmektedir: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* ve *Proteobacteria*. Yeni nesil sekans yöntemleri mikrobiyota bileşimini oluşturan mikroorganizmaların çeşitliliğinin ortaya konmasına imkan tanımıştır. Bugün için ağız boşluğu, özefagus, mide, ince ve kalın bağırsak, deri, solunum yolları ve ürogenital sistemde 5000 kadar farklı

bakteri tanımlanmıştır. Bunların yaklaşık %99'unu Bacteroidetes ve Firmicutes oluştururken %1'lik kısmını diğer bakteriler, Arkeae, mantar, protozoa, virüs ve fajlar oluşturmaktadır (13).

Bağırsak lümeninde genellikle kalıcı mikrobiyota elemanları geçici bakteriler ile birlikte bulunurken mukozal tabakada kalıcı mikrobiyota yer almaktadır. Bağırsak lümeninde bulunan bakterilerin birçoğu mukus tabakasına ve epitelyal kriptlere ulaşamamaktadır. *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus* ve *Ruminococcus* gibi bakteriler dışkıda bulunmasına karşın, ince bağırsağın mukus tabakasında ve epitelyal kriptlerinde *Clostridium*, *Lactobacillus* ve *Enterococcus* türleri baskın olarak bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, ince bağırsaktan anüse, epitel tabakasından lümen ve ilerleyen yaşlarda farklılıklar göstermekte olup bu durum Şekil 1'de özetlenmektedir (14).



Şekil 1. Bağırsak mikrobiyotasının proksimalden distale (A), epitelden lümen (B) ve yaşa göre (C) değişimi (14).

Bağırsak mikrobiyotası bileşimi, beslenme, yaş, genetik, iklim ve coğrafik yerleşim gibi faktörlerle değişime uğrayabildiği gibi tedavi amacıyla alınan ilaçlardan da önemli ölçüde etkilenebilmektedir. Bu ilaçların başında antibiyotikler gelir. Antibiyotik kullanımına bağlı olarak mikrobiyota kompozisyonunda kısa süreli ve uzun süreli değişimler meydana gelebilir. *Helicobacter pylori* tedavisi gibi çoklu antibiyotikleri içeren tedavi protokollerinde ise mikrobiyota yapısındaki bazı bakteriler tamamen ortadan da kalkabilmektedir (15). Oral antibiyotik tüketiminin yanında intravenöz antibiyotik kullanımı da mikrobiyotada sayıca ve çeşitlilik açısından değişikliğe neden olmaktadır (16). Şekil 2’de mikrobiyota üzerine etki eden ana faktörler Şekil 3’de ise yaşamın ilk altı ayında mikrobiyota sayısı ve bileşimine etki eden faktörler yer almaktadır.

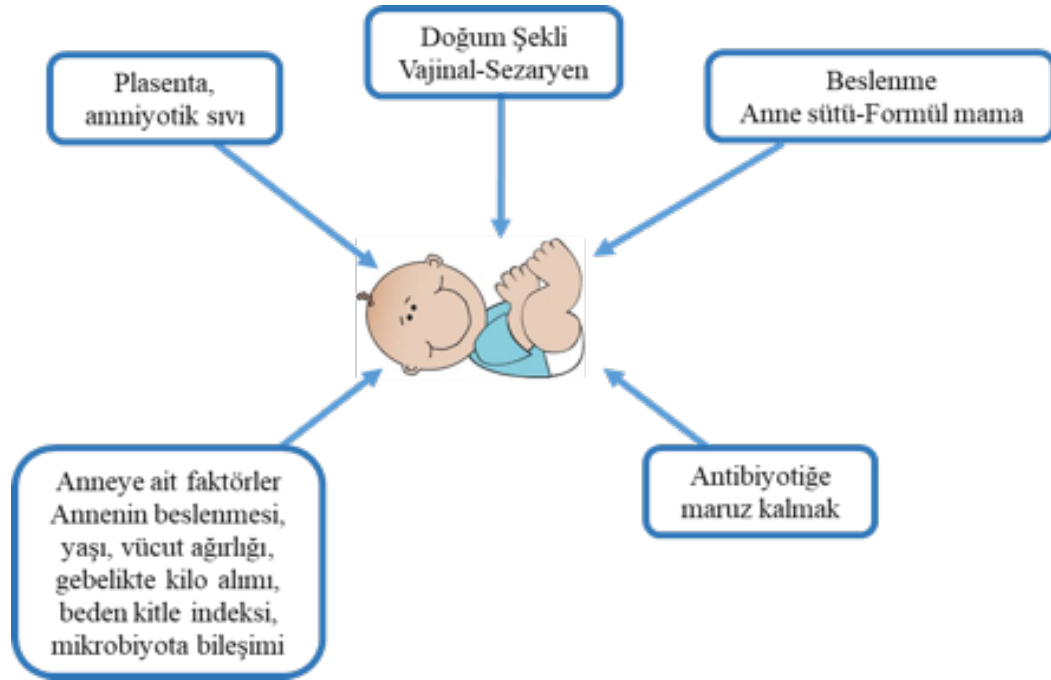
Antibiyotik kullanımı ve mikrobiyota değişimi

İki yaşından sonra bağırsak mikrobiyotası daha stabil kalmaktadır. Bu nedenle antibiyotiklerin mikrobiyota üzerindeki etkisi iki yaşına kadar olan dönemde daha önemlidir. Obezite ile antibiyotik kullanımı arasında yapılan çalışmalar bu nedenle daha çok çocukluk döneminde kullanılan antibiyotiklerin

etkilerinin araştırılması yönünde olmuştur. İlk altı ayda antibiyotik kullanan bebeklerin antibiyotik kullanmayan bebeklere göre daha fazla kilo aldığı gösterilmiştir. Antibiyotik kullanımına bağlı olarak bazı bakteri gruplarının tamamen ortadan kalktığı ve buna bağlı olarak sayıca ve çeşitlilik bakımından farklılıklar olduğu gösterilmiştir (17-19). Antibiyotik tedavisi sonrasında mikrobiyotanın antibiyotik kullanım öncesindeki durumuna geri dönüşü antibiyotiğin etki spektrumuna, dozuna, türüne, uygulama şekline, direnç oranlarına göre değişiklik göstermektedir. Ayrıca, antibiyotiğin farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri de mikrobiyota üzerinde etkili olabilmektedir. Tüm bu etkiler ile antibiyotikler mikrobiyota üzerinde disbiyozis veya disbiyota gelişimine neden olmaktadır (20-22). Antibiyotikler genel olarak mikrobiyota bileşimindeki dört ana filum üzerinde etki göstermektedir, ancak filumlardaki bazı bakteriler üzerindeki etkileri daha kritik bir öneme sahiptir. Bifidobacterium, Bacteroides, Faecalibacterium ve Enterobacteriaceae gibi cinsler ile Fusobacterium ve Akkermansia gibi bakteri grupları antibiyotik kullanımından daha fazla etkilenen gruplardır. Bu bakteriler üzerindeki değişim oluşan disbiyozisin şiddetinde de etkili olmaktadır (23-24).



Şekil 2. Bağırsak mikrobiyotası üzerine etki eden faktörler



Şekil 3. Bebeğe mikrobiyota gelişimine etki eden faktörler

Antibiyotik kullanımı ve obezite

Aşırı kilolu olma ve obezite için, genetik yakınlık ve öğrenilmiş davranışların etkisi uzun yıllardır tartışılmaktadır. Ancak küresel sorun olan obezitenin genetik faktörlerle açıklanması imkansızdır. Son yıllarda yaşam tarzımızda, özellikle yeme alışkanlıklarımızdaki değişiklikler, obezitenin küresel salgın nedenleri arasında sayılabilir. Yağ, karbonhidrat ve enerji bakımından zengin, lif bakımından fakir batı tarzı yeme alışkanlığı günümüz obezitesinin en önemli nedeni sayılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar enerji metabolizması ile obezite arasındaki çarpıcı ilişkileri de ortaya koymaktadır. Bu ilişkinin en önemli sorumlusu ise bağırsak mikrobiyotası olarak gösterilmektedir (25).

Çocuklarda, antibiyotik tüketiminin etkileri daha büyük sorunlara neden olabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde iki yaşına kadar ortalama üç kez antibiyotik tüketimi olduğu ve bu sayının 10 yaşına kadar ona çıktığı bildirilmektedir. Bu durum aslında

benzer gelişmiş ülkelerde de aynı oranlara sahiptir. Gelişmemiş ülkelerde ise bu oranın daha yüksek olabileceğini tahmin etmek zor değildir. İntrapartum dönemde bebeği ve annesi enfeksiyonlardan korumak için anneye profilaktik antibiyotik uygulanabilmekte ve bu tedavi infant üzerinde istenmeyen etkilere neden olabilmektedir. Yeni doğana uygulanan invaziv işlemlerde bakteriyel enfeksiyonların oluşma olasılığından dolayı yeni doğana ampirik antibiyotik verilebilmektedir. Günümüzde yeni doğanların %5'inden daha fazlasına antibiyotik tedavisi uygulanmaktadır (26-28).

Antibiyotiklerin akılcı olmayan kullanımının en kötü sonuçları bugüne kadar antimikrobiyal direnç gelişimi ve tedavi maliyetlerindeki artış olarak karşımıza çıkmıştır. Bugün için ise erken dönem antibiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası ve çocuk gelişimi üzerindeki uzun vadede etkileri de tartışılmaktadır (25).

Antibiyotiklerin etki mekanizmasından dolayı mikrobiyota üzerinde kalıcı hasar oluşturması kaçınılmazdır. Yetişkinlerde çocuklara göre, antibiyotik kullanımına bağlı mikrobiyota değişiminin daha az olduğu ve stabil duruma daha hızlı geri döndüğü öngörülmektedir. Tekrarlayan antibiyotik tedavilerinde daha kalıcı hasarlar görülebilmektedir, örneğin yedi gün tek doz klindamisin kullanımına bağlı oluşan mikrobiyota değişiminin geri dönüşü iki yıl, bazen dört yıldan daha uzun bir süreye ihtiyaç duyabilmektedir (29).

Ampisilin ve gentamisin tedavisi alan yeni doğanların fekal mikrobiyotası antibiyotik kullanmayan grup ile kıyaslandığında Proteobacteria filumunda artış, buna karşın Actinobacteria filumunda ve özellikle Bifidobacterium türlerinde azalma olduğu gösterilmiştir. Proteobacteria'daki artış antibiyotik alımını takip eden sekiz hafta boyunca artarak devam etmektedir (30). Benzer şekilde doğumda ve yeni doğanda kullanılan antibiyotik ilk üç ay boyunca Enterobacteriaceae'da artışa neden olabilmektedir (31). Ampirik antibiyotik tedavisi alan prematüre bebeklerde Enterobacterium türleri nispeten daha fazla artmaktadır. Üç haftalık olduklarında bu bebeklerin mikrobiyotası antibiyotik kullanmayan prematüre bebeklerle kıyaslandığında mikrobiyota çeşitliliği daha düşüktür (32).

Çok iyi organize edilmiş epidemiyolojik çalışmalarda çocukluk çağında antibiyotik kullanımı ile daha yüksek vücut kitle indeksine (VKİ) sahip olma arasında sıkı bir ilişki olduğu bulunmuş, ayrıca erken dönem antibiyotik kullanımının çocukluk çağında aşırı kilolu ve obezite riskini de arttırdığı belirtilmiştir (33, 34). İngiltere'de 11.000 çocuğun dahil olduğu başka bir epidemiyolojik çalışmada erken dönem antibiyotik kullanımının özellikle 38 haftadan itibaren aşırı kilo artışına neden olduğu ve erkek çocukların kız çocuklarından daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (33). Finlandiya'da 12.000 çocuğun katıldığı bir kohort çalışmasında ise iki yaşın üzerindeki çocuklarda antibiyotik kullanımı ile

ilişkili aşırı kilo alımı gösterilmiş olmasına rağmen kız çocuklarında bu ilişki gösterilememiştir (35). Toplam 13 çalışmanın ele alındığı bir meta analizde, 527.504 çocuk değerlendirmeye alınmıştır. Tüm çalışmalarda, erken dönemde antibiyotiğe maruz kalma ile çocukluk çağı obezitesi arasında yüksek oranda ilişki gösterilmiştir. Yaşamın ilk altı ayında özellikle tekrarlayan antibiyotik tedavisine maruz kalan çocuklarda çocukluk çağı obezitesi ve aşırı kilolu olma durumu arasında sıkı bir ilişki olduğu tespit edilmesine karşın, antibiyotiğin bu etkisinin mikrobiyota üzerinden olduğunu söylemek için aslında daha fazla ve uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (36). Bu epidemiyolojik raporlarda elde edilen veriler reçeteler, ebeveyn anketleri veya yüz yüze görüşmeler üzerinden yapılmıştır. Reçeteler sıklıkla tahmin edileceği gibi, üst solunum yolu, idrar yolu ve yumuşak doku enfeksiyonlarına aittir.

Antibiyotikler; enfeksiyonların önlenmesi veya tedavisi endikasyonlarında olduğu için antibiyotik etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda en önemli karıştırıcı faktör enfeksiyonlardır. Erken dönem çocuklukta geçirilen enfeksiyonların çocukluk çağı astım, alerji ve tip I diabetes mellitus gibi kronik hastalıkların gelişiminde etkili olduğu da bilinmektedir (37). Bununla birlikte çocukluk çağında gelişen astım ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarının çocukluk çağında kullanılan antibiyotiklerle bağlantılı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (38, 39). Bu kronik hastalıkların gelişimine zemin hazırlayan immün sistem regülasyonunun bozulması, inflamatuvar yanıtın oluşması gibi durumlar aynı zamanda obezite gelişiminden de sorumlu olabilir. Enfeksiyonun karıştırıcı etkisi olmaksızın antibiyotik kullanımının etkisi en iyi doğumda ve/veya yeni doğana hemen uygulanan profilaktik veya ampirik antibiyotik kullanımında izlenebilir. Enfeksiyonun karıştırıcı etkisini gidermek için enfeksiyon veya şüphesi olmaksızın antibiyotik kullanımının etkisi değerlendirilmelidir, ancak bu durum etik olarak mümkün değildir. Epidemiyolojik çalışmalarda

katılımcı sayısının çok olması bu çalışmalardan elde edilen verilerin güvenilirliğini arttırmakta ve antibiyotik kullanımı ile obezite arasında bir ilişkinin varlığını mümkün kılmaktadır. Ancak bu ilişkinin nasıl gerçekleştiğini bu çalışmalarla ortaya koymak pek mümkün değildir.

Düşük doz antibiyotiklere maruz kalan farelerde yağ kitlesinde artış olmaktadır. Antibiyotik verilen farelerde mikrobiyota bileşiminde ve çeşitliliğinde değişiklik olması yanında yağlanmada, lipogenezden sorumlu genlerde ve kısa zincirli yağ asidi üretiminde artış olmaktadır (40). Hayvan deneylerinde de erkek farelerin antibiyotik maruziyetinden dişilere göre daha fazla etkilendiği de gösterilmiştir (41). Obez fare ve insanlar, normal kilolu fare ve insanlara göre farklı bağırsak mikrobiyota bileşimine sahiptir. Obez ve kilolu insan ve farelerde Firmicutes filumu artarken Bacteroidetes filumunda azalma olmaktadır. Bu oransal değişim, gıdalardan daha fazla enerji absorpsiyonuna ve düşük dereceli inflamasyona neden olabilmektedir (42, 43). Daha yeni yapılan çalışmalar ise filum seviyesinde bu tartışmanın yetersiz olabileceğini, çünkü zayıf kişilerde de filum oranlarında benzer değişikliklerin olabileceğini belirtmektedir. Bu nedenle araştırmalarda filum düzeyinden çok cins ve tür düzeyinde araştırmaların yapılması gerekmektedir (44-47). Fare deneylerinin bir diğer önemli verisi de, antibiyotik verilip kilo alan farelerin zayıflatıldıktan sonraki mikrobiyotaları zayıf hayvanların mikrobiyotasına benzese bile, yağ dokusunun kalıcı olarak yerleşiminin gösterilmesidir (28). Antibiyotik kullanımının hayvanlar üzerinde kilo

artışına neden olduğunu gösteren bir diğer gösterge; kilo alması istenen çiftlik hayvanlarına yemlerle beraber antibiyotik verilmesidir.

SONUÇ

Antibiyotiklerin akılcı kullanım politikalarına uygun olarak kullanılmaması günümüzde direnç gelişiminin önemli nedenleri arasındadır. Direnç gelişimine bağlı olarak da antibiyotik kullanım oranlarımız artmaktadır. Antibiyotik tüketimindeki artış ise mikrobiyota üzerinde istenmeyen etkilere neden olabilmektedir. Mikrobiyota üzerindeki en belirgin etki ise disbiyozis oluşumuna zemin hazırlayacak bir ortam oluşumuna aracılık etmeleridir. Mekanizma tam olarak açıklanamamış olsa da, özellikle iki yaşın altında antibiyotik kullanımının obezite ile olan ilişkisi güvenilir epidemiyolojik veriler ile ortaya konmuştur. Bu nedenle, iki yaşın altındaki çocuklarda antibiyotik kullanımının kontrol altına alınması obezitenin önlenmesine aracılık edecek bir basamak olabilir. Hızlı tanı kitlerinin kullanımı, hekimler arasında akılcı antibiyotik kullanımı hakkında farkındalığın artırılması iki yaş altı çocuklarda daha az antibiyotik kullanımını sağlayabilir.

Karşıtıcı faktörlerin en aza indirildiği hayvan deneylerinin yapılması antibiyotik kullanımının hem obezite üzerindeki mekanizmalarının ortaya konmasına hem de obezitenin gelişimini engelleyecek tedavi protokollerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Turnbaugh, PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JI. The human microbiome project. *Nature*, 2007; 449(7164): 804-10.
2. Zhang YJ, Li S, Gan RY, Zhou T, Xu DP, Li HB. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Intern Jour of Mol Sci*, 2015; 16(4): 7493-519.
3. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS. et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-9 doi:10.1126/science.1124234.
4. Natividad JMM, Verdu EF. Modulation of intestinal barrier by intestinal microbiota: Pathological and therapeutic implications. *Pharmacol. Res.* 2013; 69: 42-51.
5. den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J. Lipid Res.* 2013; 54: 2325-40.
6. Bäuml AJ, Sperandio V. Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 2016; 535: 85-93.
7. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*, 2016; 352: 539-44.
8. Gill SR, Pop M, DeBoy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, 2006; 312: 1355-59.
9. Monasta L, Batty GD, Cattaneo A, Lutje V, Ronfani L, Van Lenthe FJ, et al. Early life determinants of overweight and obesity. *Obes Rev.* 2010;11:695-708.
10. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP. Spatial organization of bacterial flora in normal and inflamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World Jour of Gastro*, 2005; 11: 1131-40.
11. Makino H, Kushiro A, Ishikawa E, Kubota H, Gawad A, Sakai T, et al. Mother-to-infant transmission of intestinal bifidobacterial strains has an impact on the early development of vaginally delivered infant's microbiota. *PLoS One.* 2013;8:e78331.
12. Munyaka PM, Khafipour E, Ghia JE. External influence of early childhood establishment of gut microbiota and subsequent health implications. *Front Pediatr.* 2014; 2: 109-18.
13. Ferrer M, Mendez Garcia C, Rojo D, Barbas C, Van de Merwe JP, Stegeman, J, et al. The resident faecal flora is determined by genetic characteristics of the host. Implications for crohn's disease? *Antonie Van Leeuwenhoek*, 1983; 49: 119-24.
14. Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, 2010; 90(3): 859-904.
15. Süzüük S. *Helicobacter pylori* Tedavisinin Mikrobiyota Üzerine Etkisi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2015.
16. Thuny F, Richet H, Casalta JP, Angelakis E, Habib G, Raoult D. Vancomycin treatment of infective endocarditis is linked with recently acquired obesity. *PLoS One.* 2010; 5: e9074.
17. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics.* 2015; 135: 617-26.
18. Keeney KM, Yurist-Doutsch S, Arrieta MC, Finlay BB. Effects of antibiotics on human microbiota and subsequent disease. *Annu Rev Microbiol.* 2014; 68: 217-35.
19. Panda S, El khader I, Casellas F, Lopez Vivancos J, Garcia Cors M, Santiago A, et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One.* 2014; 9: e95476.
20. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest.* 2014; 124: 4212-18.

21. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjolund-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010; 5: e9836.
22. Kim DH. Gut Microbiota-Mediated Drug-Antibiotic interactions. *Drug Metab Dispos*. 2015; 43(10): 1581-9.
23. Liao X, Li B, Zou R, Dai Y, Xie S, Yuan B. Biodegradation of antibiotic ciprofloxacin: pathways, influential factors, and bacterial community structure. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2016; 23(8): 7911-18.
24. Raymond F, Ouameur AA, Déraspe M, Iqbal N, Gingras H, Dridi B, et al. The initial state of the human gut microbiome determines its reshaping by antibiotics. *ISME J*. 2016;10(3): 707-20.
25. Turta O, Rautava S. Antibiotics, obesity and the link to microbes - what are we doing to our children? *BMC Med*. 2016; 14: 57-63.
26. Persaud RR, Azad MB, Chari RS, Sears MR, Becker AB, Kozyrskyj AL. Perinatal antibiotic exposure of neonates in Canada and associated risk factors: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 28: 1190-5.
27. Polin RA, Committee on Fetus and Newborn, Management of neonates with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics*. 2012; 129: 1006-15.
28. Simonsen KA, Anderson-Berry AL, Delair SF, Davies HD. Early-onset neonatal sepsis. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27: 21-47.
29. Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007; 1: 56-66.
30. Fouhy F, Guinane CM, Hussey S, Wall R, Ryan CA, Dempsey EM, et al. High-throughput sequencing reveals the incomplete, short-term recovery of infant gut microbiota following parenteral antibiotic treatment with ampicillin and gentamicin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012; 56: 5811-20.
31. Arbolea S, Sánchez B, Milani C, Duranti S, Solís G, Fernández N, et al. Intestinal Microbiota Development in Preterm Neonates and Effect of Perinatal Antibiotics. *J Pediatr*. 2015;166:538-44.
32. Greenwood C, Morrow AL, Lagomarcino AJ, Altaye M, Taft DH, Yu Z, et al. Early empiric antibiotic use in preterm infants is associated with lower bacterial diversity and higher relative abundance of *Enterobacter*. *J Pediatr*. 2014; 165: 23-9.
33. Azad MB, Bridgman SL, Becker AB, Kozyrskyj AL. Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38: 1290-8.
34. Bailey LC, Forrest CB, Zhang P, Richards TM, Livshits A, DeRusso PA. Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity. *JAMA Pediatr*. 2014; 68: 1063-9.
35. Saari A, Virta LJ, Sankilampi U, Dunkel L, Saxen H. Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life. *Pediatrics*. 2015; 135: 617-26.
36. Rasmussen SH, Shrestha S, Bjerregaard LG, Ångquist LH, Baker JL, Jess T, Allin KH. Antibiotic exposure in early life and childhood overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jan 23. doi: 10.1111/dom.13230. [Epub ahead of print].
37. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. The hygiene hypothesis of atopic disease - an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 38: 378-88.

38. Semic-Jusufagic A, Belgrave D, Pickles A, Telcian AG, Bakhsoliani E, Sykes A, et al. Assessing the association of early life antibiotic prescription with asthma exacerbations, impaired antiviral immunity, and genetic variants in 17q21: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2014; 2: 621-30.
39. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut.* 2011; 60: 49-54.
40. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. *Nature.* 2012; 488: 621-6.
41. Cox LM, Yamanishi S, Sohn J, Alekseyenko AV, Leung JM, Cho I, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. *Cell.* 2014; 158: 705-21.
42. Murphy EF, Cotter PD, Healy S, Marques TM, O'Sullivan O, Fouhy F, et al. Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models. *Gut.* 2010; 59: 1635-42.
43. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444: 1027-31.
44. Lutz TA, Bueter M. Physiological mechanisms behind Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Dig Surg.* 2014; 31: 13-24.
45. Kugelberg E. Surgery: Altered gut microbiota trigger weight loss. *Nat Rev Endocrinol.* 2013; 9: 314-9.
46. Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, et al. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr.* 2013; 98: 16-24.
47. Tremaroli V, Karlsson F, Werling M, Stahlman M, Kovatcheva-Datchary P, Olbers T, et al. Roux-en-Y gastric bypass and vertical banded gastroplasty induce long-term changes on the human gut microbiome contributing to fat mass regulation. *Cell Metab.* 2015; 22: 228-38.