

# BARIATRİK CERRAHİ UYGULAMALARININ MİKROBİYOTA ÜZERİNE ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Zeynep UZDİL<sup>1</sup>, Mendane SAKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Samsun

<sup>2</sup> Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

## ÖZET

Obezitenin tedavisine ve bazı kronik hastalıkların önlenmesine yardımcı olan bariatrik cerrahi uygulaması vücutta çeşitli fizyolojik etkilere neden olmaktadır. Bunlardan birisi mikrobiyota olarak adlandırılan bağırsak florasının içeriğinin değişmesidir. Cerrahi sonrası mikrobiyotanın değerlendirildiği insan ve rat çalışmalarında mikrobiyotanın önemli filumu olan *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* bakterilerinde bu değişiminin daha çok görüldüğü bilinmektedir. Bağırsakta daha çok kısa zincirli yağ asidi üretimine ve emilimine neden olan *Firmicutes* filumunda cerrahi sonrası azalma olmaktadır. Cerrahi sonrasında safraya dirençli olan *Proteobacteria* filumundaki bakterilerde artış olduğu bilinmektedir. Cerrahiye bağlı metabolik değişikliklerin mikrobiyal içeriği etkilediği belirtilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bariatrik cerrahi, mikrobiyota, mikroorganizmalar

## EVALUATION OF THE EFFECTS OF BARIATRIC SURGERY ON MICROBIOTA

### ABSTRACT

Bariatric surgery that helps treatment of obesity and prevention of some chronic diseases, causes various physiological effects in body. One of them is changing the content of intestinal flora called as microbiota. The studies which has evaluated microbiota after surgery in human and rat shows that this change is seen more often among phylum of *Firmicutes* ve *Bacteroidetes*. It is known that phylum of *Firmicutes* which causes short chain fatty acid production and absorption, decrease after surgery. It is known that there is an increase phylum of *Proteobacteria* which resistance to bile after surgery. It is stated that metabolic changes due to surgery affects microbial content.

**Key Words:** bariatric surgery, microbiota, microorganisms

## GİRİŞ

Mikrobiyom veya mikrobiyota olarak adlandırılan bağırsak florası bakteriler, arkeler, ökaryotlar ve virüsleri kapsayan yaklaşık yüz trilyona yakın mikroorganizmayı içermektedir (1,2). İnsan bağırsağında bulunan bakteri türleri çeşitlilik göstermekte ve yedi bakteriyel bölüme ayrılmaktadır: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* ve *Verrucomicrobia* bağırsakta en çok bulunan bakteri filumları olup bunların dışında *Cyanobacteria* ve *Fusobacteria* da bulunmaktadır (3,4). İntestinal mikrobiyotanın temel gram negatif bakterisi *Bacteroidetes* filumu ve temel gram pozitif bakterisi *Firmicutes* filumudur. *Bacteroidetesler* epitel hücrelerin gelişimine ve fonksiyonuna yardım etmektedirler. Bağırsakta fermentasyonla kısa zincirli yağ asidi (KZYA) üretiminde; *Firmicutesler* *Bacteroidetesler*'den daha etkilidirler (2,5). Bağırsak mikrobiyotasında iki yüzden fazla *Firmicutes* türü var iken daha az sayıda *Bacteroidetes* türü bakteri vardır (1-3,5,6). Bağırsakta bulunan arkelerden en yaygın ökaryot filumuna ait metanojen grubu *Methanobrevibacter smithii*'dir (1,3,7). *M. smithii* metan üretiminde fermentasyon metabolitlerinden hidrojene gereksinim duymakta ve enerji döngüsüne katılacak olan KZYA'lerinin üretimini sağlamaktadır (4). Mikrobiyal olarak zengin bağırsak florası; intestinal villüslerde besin ögesi emiliminde artış, gelişmiş enzim aktivitesine bağlı olarak karbonhidrat emiliminde artış, karaciğer ve kasta yağ asit oksidasyonunda azalma, safra asit metabolizması ve salınımında değişiklik ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi bağırsak hormonlarında azalma sağlamaktadır. Bariatrik cerrahi ise bu obezijenik özellikleri değiştirmektedir. Böylece ağırlık ve yağ dokusu kaybı yanında bariatrik cerrahi obezite ve dislipidemi gibi metabolik hastalıkları da önleyebilmektedir (2).

Bariatrik cerrahi morbid obezitenin tedavisinde uygulanan bir tedavi olmanın yanı sıra Tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıklar için de yararlı etkiler göstermektedir (8). Bariatrik cerrahi yöntemlerinden bugüne kadar mikrobiyotaya etkisi araştırılanlar: Roux en Y gastrik bypass (RYGB); Sleeve Gastrektomi (SG) ve Vertikal Bant Gastroplasti (mide kelepçesi) uygulamalarıdır. Yapılan araştırmalarda hastalık varlığı, stres, yaş, yaşam şekli, probiyotik ve ilaç (antibiyotik gibi) kullanımını içeren çeşitli faktörlerin ayrıca son yıllarda yapılan hayvan ve insan çalışmalarında bariatrik cerrahinin de mikrobiyotayı etkilediği görülmüştür (4, 8-10). Bu makale planlanırken güncel literatüre dayanarak bariatrik cerrahinin mikrobiyota üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## I. Vücut Yapısının ve Ağırlık Kaybının Mikrobiyota Üzerine Etkisi

Zayıf bireylerle karşılaştırıldığında obezlerde; *Bacteroidetes* filumu düşük, *Actinobacteria* filumu yüksek oranda saptanmış olup, *Firmicutes* filumu obez ve normal vücut ağırlığına sahip bireylerde benzer düzeydedir (11). Ancak Duncan ve ark. (12), obez bireylere diyet uygulanmasından sonra *Firmicutes* filumunda azalma belirlemişlerdir. Zhang ve ark. (4), *Bacteroidetes* filumuna ait *Prevotellaceae* ailesi ve *Firmicutes* filumuna ait *Erysipelotrichaceae* ailesinin obez bireylerde en çok bulunan tür olduğunu saptamışlardır. Nadal ve ark. (13) adolesanlarda zayıflama diyeti sonucu dört kilonun üzerinde ağırlık kaybedenlerin *Bacteroides/Prevotella* oranında artış, *Firmicutes* filumunda (*Clostridium* türleri) azalma olduğunu belirlemişlerdir. Turnbaugh ve ark. (14) farelerde yaptıkları çalışmada *Firmicutes/Bacteroides* oranını obezlerde zayıflara göre daha yüksek belirlemiş ve obez farelerin feçeslerini

mikropsuz farelere transplante ettiklerinde toplam vücut yağında artış saptamışlardır. Basseri ve ark. (15), bağırsaktaki mikroplardan metanojenik arkelerin ağırlık kazanımı ve obezite ile ilişkisini göstermişlerdir. Buna göre normal popülasyonun %15'inde nefeste metan düzeyi  $\geq 3$  ppm iken obezlerde ortalama  $12.2 \pm 3.1$  ppm olup %20'sinde metan saptanmıştır. Nefeste metan saptanan bireylerin BKİ değerlerinin saptanmayanlardan daha fazla olduğu görülmüştür (14-16). Mathur ve ark. (17), *M. smithii* kolonizasyonunun vücut ağırlığı ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir.

## II. Cerrahi Sonrası Mikrobiyota Değerlendirilmesi

### ***RYGB Cerrahisinin Mikrobiyata Üzerine Etkisi***

Ratlarda RYGB cerrahisini takip eden 8 hafta içinde *Proteobacteria* filumuna ait bakterilerden özellikle *Enterobacter hormaechei* türünde 52 kat artış belirlenmiştir (8). Ayrıca aynı çalışmada sham opere ratlar ile karşılaştırıldığında *Firmicutes* filumunda 4.5 kat, *Bacteroidetes* filumunda iki kat azalma saptanmıştır. RYGB sonrası ratlarda çekumdaki *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) ve *Firmicutes* (*Lactobacillus*) filumlarında azalma, proksimal jejunum, distal jejunum ve kolonda ise *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) ve *Bacteroidetes* (*Bacteroides* ve *Prevotella*) filumlarında artış saptanmıştır (18). Bu değişikliğin enerji dengesinde yeri olan intestinal hormonların üretimindeki farklılıktan olabileceği düşünülmektedir. Liou ve ark. (19) farelerde RYGB sonrası mikrobiyota kompozisyonundaki değişikliği en erken 1. haftada gözlemlemiş, 5. haftadan sonra mikrobiyatanın sabitlenmeye başladığı sonucuna varmışlardır. Başka bir rat çalışmasında, bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliğin uzun dönemde (9 yıl) olduğu bu durumun yağ kütlesini düzenlediği görülmüştür (20). Liou ve ark. (19), RYGB

geçirmiş farelerden cerrahi geçirmemiş farelere bağırsak mikrobiyotasının aktarılması sonucu cerrahi geçirmemiş farelerde de ağırlık ve yağ dokusu kaybı görüldüğünü ve bu durumun KZYA üretimindeki değişikliğe bağlı olarak gerçekleştiğini belirlemişlerdir.

Tremaroli ve ark. (20), RYGB cerrahisi olan ratlarda obezlere göre *Firmicutes* filumunu (*Clostridium difficile*, *Clostridium hiranonis* ve *Gemella sanguinis*) daha az, *Proteobacteria* filumunu (*Gammaproteobacteria*) daha baskın saptamışlardır. Li ve ark. (21), RYGB cerrahili ratlarda sham opere olanlara göre daha baskın *Proteobacteria* filumu (*Gammaproteobacteria*) belirlemişlerdir. *Proteobacteria* filumu (*Escherichia*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas*) RYGB olan bireylerde obezlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (22).

*Firmicutes/Bacteroides* oranı obez bireylerde yüksek iken tıbbi beslenme tedavisi ve RYGB ile azaldığı belirlenmiştir (23). Zhang ve ark. (4) RYGB geçiren hastaları cerrahinden 8-15 ay sonra değerlendirdiklerinde cerrahi geçirmeyen normal ve obez vücut ağırlığındaki bireylere göre *Firmicutes* bakterisini daha az, *Gammaproteobacteria* aynı oranda daha baskın saptamışlardır ve cerrahi olmayan hastalardan farklı olarak *Fusobacteria* filumu ve *Proteobacteria* filumuna ait *Enterobacteriaceae* ailesini belirlemişlerdir. Zhang ve ark. (4) RYGB geçirenlerde *Proteobacteria* (*Enterobacteriaceae*) ve *Fusobacteria* (*Fusobacteriaceae*) filumunda artış; *Firmicutes* (*Clostridiales*) filumunda azalma saptamışlardır. Kong ve ark. (24), RYGB'nin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerini değerlendirdiklerinde cerrahi sonrası 3. ve 6. ayda başlangıca göre anlamlı bir farklılık belirlerken 3. ve 6. ay arasında bir farklılık saptamamışlardır. Ayrıca *Firmicutes* (*Lactobacillus*, *Dorea* ve *Blautia*) ve *Actinobacteria* (*Bifidobacterium*) filumlarında azalma

kaydedilirken *Bacteroidetes* (*Bacteroides* ve *Alistipes*) ve *Proteobacteria* (*Escherichia*) filumuna ait bakterilerde artış belirlenmiştir. Ancak RYGB sonrası artmakta olan *Proteobacteria* tıbbi beslenme tedavisi ile zayıflamada artmamaktadır (6). Furet ve ark. (9), zayıf kontrol grubu ve RYGB geçiren obez hastalarda bağırsak mikrobiyotasını değerlendirdiklerinde *Bacteroides/Prevotella* grubu bakterilerin cerrahi öncesinde kontrol grubuna göre düşük iken cerrahiden 3 ay sonra miktarlarının arttığını belirlemişlerdir. RYGB sonrası 3. ayda, yağ kütlesi azaldıkça *Proteobacteria* (*Escherichia coli*) filumunda artmış olup besin alımından bağımsız olarak sadece ağırlık durumuna bağlı değişiklik göstermiştir. Laktik asit bakterileri ve *Bifidobacterium* türlerinde cerrahiden üç ay sonra düşüş saptanmıştır. Diyabetik obez bireylerde cerrahiden önce düşük olan *Firmicutes* (*Faecalibacterium prausnitzii*) filumu RYGB sonrası 3. ayda artış göstermiştir. Graessler ve ark. (22), RYGB sonrası *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* azalma ve *Proteobacteria* artış belirlemişlerdir.

### ***Sleeve Gastrektomi Cerrahisinin Mikrobiyata Üzerine Etkisi***

Damms-Machado ve ark. (23), laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) sonrası bütirat üreten bakteri türlerindeki değişikliğin *Firmicutes* türündeki değişikliklerden sorumlu olduğunu belirlemiştir. Bütirat fermentasyonunu sağlayan mikrobiyal içerikte LSG sonrası azalma olurken düşük enerjili diyet uygulayanlarda artış olduğu görülmüştür. LSG esterleşmemiş yağ asidi ve safra asitlerinin fekal atımında artışa neden olduğu için enerji kısıtlı diyet bağırsak mikrobiyotasını değiştirmezken, LSG bağırsak mikrobiyotasını değiştirmektedir. Ayrıca Damms-Machado ve ark. (23) LSG sonrası *Bacteroidetes* filumunda artış, *Firmicutes* filumunda azalma, *Bacteroidetes/Firmicutes* oranında artış belirlemişlerdir. LSG olan bireylerde vücut

ağırlığı ile *Bacteroidetes* sayısı negatif, *Firmicutes* sayısı pozitif korelasyon gösterirken, enerji kısıtlı diyet uygulayan bireylerde tam tersi gözlenmiştir.

Sleeve gastrektomi sonrası *Bacteroidetes* filumunda artış belirlenmesinin (23) yanında, Ryan ve ark. (10), farelerde yapılan vertikal sleeve gastrektominin *Bacteroidetes* (*Bacteroides*) filumunda azalmaya yol açtığını gösteren farklı bir sonuç ortaya koymuşlardır. Bu sonucun azalmış yağ ve ağırlık kazanımı ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.

### ***Mide Kelepçesi- Vertikal Bant Gastroplasti Cerrahisinin Mikrobiyata Üzerine Etkisi***

Tremaroli ve ark. (20), ratlarda mide kelepçesinin BKİ' den bağımsız olarak uzun dönemde (9 yıl) bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiğini ve bu değişmiş mikrobiyotanın yağ kütlesini düzenlemeye yardımcı olduğunu belirlemişlerdir. Yine bu çalışmada farklı iki tür cerrahi olan mide kelepçesi ve gastrik bypass uygulanmasında benzer mikrobiyota saptanmıştır. Bu çalışmada obez bireylerden farklı olarak mide kelepçesi olanlarda *Proteobacteria* (*E. Coli*) filumunda artış, *Firmicutes* (*Eubacterium rectale* ve *Roseburia intestinalis*) filumunda azalma kaydedilmiştir.

### ***Cerrahi Sonrası Arke Mikrobiyotası Değişimi***

Hidrojen gazı (H<sub>2</sub>) üreten bakteriler ile H<sub>2</sub> kullanan arke türünün bağırsakta bir arada olması, bakteriyel ve arke türleri arasında H<sub>2</sub> taşınmasına, ayrıca obez bireylerde kalın bağırsak tarafından tutulan enerji alımında artışa yol açmaktadır. Gastrik bypass cerrahisi geçiren bireylerin dışkısında insan bağırsağının en baskın arkesi olan *M.smithii*' nin obez bireylerle karşılaştırıldığında düşük olduğu görülmüştür (4). Mathur ve ark. (25), 18-75 yaş arası gastrik bypass veya sleeve

gastrektomi cerrahisi olan bireylerde dört ay sonrasında nefeste metan ve hidrojen gazı tayini yapmışlardır. Cerrahi geçirdikten sonra nefeste metan ve hidrojen saptanan bireylerin cerrahi öncesine göre BKİ ve ağırlıktaki azalmalarının düştüğü saptanmıştır. Nefeste metan saptanması gastrointestinal sistemde metanojen olduğunu göstermekte olup cerrahi sonrasında ağırlık kaybını engelleyebileceği sonucuna varılmıştır.

### III. Cerrahi Sonrası Değişen Mikrobiyotanın Metabolik Etkileri

Bağırsak mikrobiyotasındaki değişim, safra asitleri ve bağırsak hormonlarının salınımını etkileyerek yağların emilimini değiştirmektedir (2). *Proteobacteria* filumunun düzeyi tıbbi beslenme tedavisinden etkilenmezken, gastrik bypass sonrasında artış gösterdiği belirlenmiş olup bu artışın iki sebepten kaynaklandığı düşünülmektedir (6). Bunlardan birincisi cerrahi sonrasında safra asitleri düzeylerindeki artışa bağlı olarak safraya dirençli olan bu türün artması iken bir diğeri cerrahi sonrası hayvansal ürün tüketimindeki artış sonucu proteinlerin fermentasyonundaki ve bağırsak aminlerindeki artışa bağlı olduğu düşüncesidir (6).

Cerrahi ile artan *Proteobacteria* filumunun proinflamatuvar etkilerinden dolayı bağırsak için yararlı olmadığı görüşü yaygındır. Gastrik bypass cerrahisi sonrası Roux en Y yapısının biliyopankeatik kolu aracılığı ile safra, üst gastrointestinal sisteme geçmektedir (8). Gastrik bypass cerrahisini takip eden altı hafta sonrasında feçeste konjuge olmayan safra miktarında azalma belirlenmiştir (8). Bu durum bağırsak-beyin-karaciğer aksını düzenleyerek erken doyumluk oluşmasına ve glukoz regülasyonunun sağlanmasına katkı sağlayabilmektedir. Woodard ve ark. (26), gastrik bypass cerrahisi geçiren bireylerde *Lactobacillus* türü probiyotik içeren desteğin bağırsak bakterilerinin aşırı

üremesini engellediğini belirlemişlerdir. Graessler ve ark. (22), Tip 2 diyabetli bireylerde gastrik bypass sonrası bağırsakta *Proteobacterium* (*Enterobacter cancerogenus*) filumunda artış ve *Firmicutes* (*F. prausnitzii* ve *Coprococcus comes*) filumundaki azalmanın BKİ ve inflamasyon göstergesi C-reaktif protein (CRP) ile ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Ancak Tremaroli ve ark. (20), rat çalışmasında bariatrik cerrahi sonrası bağırsak florasındaki değişikliklerin BKİ, vücut ağırlığı ve yağ kütlesi gibi değişkenlerden etkilenmediğini göstermiştir.

*Firmicutes* türü bakterilerin fermentasyonla KZYA üretiminde *Bacteroidetes*'den daha etkili olduğu bilinmekte, böylece bağırsak epiteli tarafından enerji tutulumu ve ağırlık artışı daha fazla olmaktadır. Vücut ağırlığı, BKİ, yağ kütlesinin *Bacteroides/Prevotella* ve *E. coli* ile negatif, *Bifidobacterium* ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (9). CRP ve interlökin-6 (IL-6) gibi inflamasyon faktörleri RYGB sonrası azalma gösterirken *Firmicutes* (*F. prausnitzii*) sayısında artış belirlenmiştir. Bu nedenle *Firmicutes* (*F. prausnitzii*) filumunun bağırsak iltihabı ve akut inflamatuvar hastalıklar için önleyici olabileceği söylenebilir.

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Son yıllarda obezitenin tedavisinde kullanılan bariatrik cerrahinin zayıflamaya yol açarken bağırsak florasında değişikliğe neden olabileceği görüşü araştırmalara zemin hazırlamıştır. Obez bireylerdeki bağırsak florasının cerrahi işlem ile değiştiği görülmüştür. Bu değişikliğin cerrahi sonrası değişen fizyoloji ve metabolizma ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Cerrahi sonrası mikrobiyota araştırılırken hormonlar, sindirim enzimleri ve inflamatuvar belirteçleri içeren faktörlerin değerlendirilmesinde yarar vardır.

**KAYNAKLAR**

1. Barlow GM, Yu A, Mathur R. Role of the gut microbiome in obesity and diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract.* 2015;30:787-97.
2. Bays HE, Jones PH, Jacobson TA, Cohen DE, Orringer CE, Kothari S. et al. Lipids and bariatric procedures part 1 of 2: Scientific statement from the National Lipid Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, and Obesity Medicine Association: Full Report. *Journal of Clinical Lipidology.* 2016;10:33–57.
3. Dibaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):460-9.
4. Zhang H, Dibaise JK, Zuccolo A, Kudrna D, Braidotti M, Yu Y. et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *PNAS.* 2009;106(7):2365-70.
5. Das UN. Obesity: Genes, brain, gut, and environment. *Nutrition.* 2010;26:459–73.
6. Sweeney TE, Morton JM. The human gut microbiome: a review of the effect of obesity and surgically induced weight loss. *JAMA Surg.* 2013;148(6): 563–9.
7. Samuel BE, Gordon JL. A humanized gnotobiotic mouse model of host–archaeal– bacterial mutualism. *PNAS.* 2006;103:10011-10016.
8. Li JV, Ashrafian H, Bueter M, Kinross J, Sands C, W le Roux C. et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic crosstalk. *Gut.* 2011;60(9):1214–23.
9. Furet JP, Kong LC, Tap J, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL. et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery–induced weight loss links with metabolic and low-grade inflammation markers. *Diabetes.* 2010;59:3049–57.
10. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, Kovatcheva-Datchary P, Myronovych A, Karns R. et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature.* 2014;509(7499):183-8.
11. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE. et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009;457(7228):480–4.
12. Duncan SH, Lohley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P. et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *International Journal of Obesity.* 2008;32:1720–4.
13. Nadal I, Santacruz A, Marcos A, Warnberg J, Garagorri M, Moreno LA. et al. Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulin-coating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *International Journal of Obesity.* 2009;33:758–67.
14. 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.
15. Basseri RJ, Basseri B, Pimentel M, Chong K, Youdim A, Low K. et al. Intestinal methane production in obese individuals is associated with a higher body mass index. *Gastroenterology & Hepatology.* 2012;8(1):22-8.
16. Mathur R, Amichai M, Chua KS, Mirocha J, Barlow GM, Pimentel M. Methane and hydrogen positivity on breath test is associated with greater body mass index and body fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:698–702.
17. Mathur R, Kim G, Morales W, Sung J, Rooks E, Pokkunuri V. et al. Intestinal *methanobrevibacter smithii* but not total bacteria is related to diet-induced weight gain in rats. *Obesity.* 2013;21(4):748-54.
18. Osto M, Abegg K, Bueter M, Roux CW, Cani PD, Lutz TA. Roux-en-Y gastric bypass surgery in rats alters gut microbiota profile along the intestine. *Physiology & Behavior.* 2013;119:92-6.
19. Liou AP, Paziuk M, Luevano JM, Machineni S, Turnbaugh PJ, Kaplan LM. Conserved shifts in the gut microbiota due to gastric bypass reduce host weight and adiposity. *Sci Transl Med.* 2013;5(178):1-11.
20. 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 Metabolism.* 2015;22:228–38.
21. Li JV, Reshat R, Wu Q, Ashrafian H, Bueter M, W. le Roux C. et al. Experimental bariatric surgery in rats generates a cytotoxic chemical environment in the gut contents. *Frontiers in Microbiology.* 2011;2:1-9.
22. Graessler J, Qin Y, Zhong H, Zhang J, Licinio J, Wong ML. et al. Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *The Pharmacogenomics Journal.* 2013;13:514–22.
23. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, Kramer KM, Meile T, Königsrainer A. et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *BioMed Research International.* Volume 2015;1-12.
24. Kong LC, Tap J, Aron-Wisniewsky 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.

25. Mathur R, Mundi MS, Chua KS, Lorentz PA, Barlow GM, Lin E. et al. Intestinal methane production is associated with decreased weight loss following bariatric surgery. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2016;10:728-33.
26. Woodard GA, Encarnacion B, Downey JR, Peraza J, Chong K, Hernandez-Boussard T. et al. Probiotics improve outcomes after roux-en-y gastric bypass surgery: a prospective randomized trial. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:1198–1204.