

DERLEME / REVIEW

Süper Organ Mikrobiyota ve Obezite

Super Organ Microbiota and Obesity

Rana Nagihan TAŞKIRMAZ, Araş. Gör.¹, Funda Pınar ÇAKIROĞLU, Prof. Dr.², Recı MESERİ, Doç. Dr.¹, Özge KÜÇÜKERDÖNMEZ, Yrd. Doç. Dr.¹¹Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İzmir²Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

Kabul tarihi/Accepted: 27.05.2016

İletişim/Correspondence:

Rana Nagihan TAŞKIRMAZ, Ege Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğretim Elemanları
Bölümü Bornova / İZMİR

E-posta: rtaskirmaz@hotmail.com

Bu derleme "4. Fetal Hayattan Çocukluğa "İlk 1000 gün" Gebe ve Çocuk Beslenmesi Kongresi'nde sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Özet

Vücudumuzdaki hücrelerin sayısının yaklaşık 10 katı kadar mikroorganizma mikrobiyotayı oluşturmaktadır. Mikrobiyota oluşumunda intrauterin dönemden itibaren pek çok faktör rol oynamaktadır. Bebeğin doğum şekli, anne sütü veya formula ile beslenmesi, gestasyon yaşı, bireyin beslenme alışkanlıkları ve antibiyotik-prebiyotik-probiyotik tedavisi alıp almadığı mikrobiyotayı etkilemektedir. Mikrobiyotada çeşitli nedenlerle oluşan disbiyozis durumunda bireyin bazı hastalıklara yakalanma riskinin artmış olabileceği düşünülmektedir. Disbiyozis ile ilişkili olduğu düşünülen bazı hastalıklar şunlardır: Gastrointestinal sistem hastalıkları (kısa barsak sendromu, helicobacter pylori enfeksiyonu, nekrotizan enterokolit, diyare, konstipasyon, irritabl barsak sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı), bazı kanserler, allerjik hastalıklar, nonalkolik karaciğer yağlanması, kolelitiazis, bazı psikolojik hastalıklar (anksiyete, depresyon, otizm spektrum bozukluğu, alkol bağımlılığı, bilişsel işlev bozuklukları, şizofreni ve irritabl barsak sendromu), metabolik hastalıklar (obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom). Bilinmeyenlerin cevaplanması ve soru işaretlerin yok edilmesi adına mikrobiyota oluşumu, mikrobiyotayı etkileyen etmenler ve mikrobiyotadaki değişimlerin sonuçlarıyla ilgili yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mikroorganizma, mikrobiyota, metabolik hastalıklar.

Abstract

Microbiota consists of microorganisms about 10 times of the number of cells in our body. In the formation of microbiota, a lot of factors have roles in from the intrauterine period. Delivery method of infant, feeding with breast milk or formula, age of gestation, food habits and using antibiotic-prebiotic-probiotic influence microbiota. It is thought that the risk of having diseases may increase in case of dysbiosis in microbiota stemming from various reasons. Some diseases thought to be related with dysbiosis are the following: Gastrointestinal disorders (short bowel syndrome, helicobacter pylori infection, necrotizing enterocolitis, diarrhea, constipation, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease), some cancers, allergic diseases, non-alcoholic steatohepatitis, cholelithiasis, some psychological diseases (anxiety, depression, autism spectrum disorder, alcohol addiction, cognitive disorders, schizophrenia and irritable bowel syndrome), metabolic diseases (obesity, type 2 diabetes, metabolic syndrome). Future studies to be held related to formation of microbiota, the factors affecting microbiota and the results of alterations in microbiota are needed in order to find answers for things in the dark and to vanish the question marks.

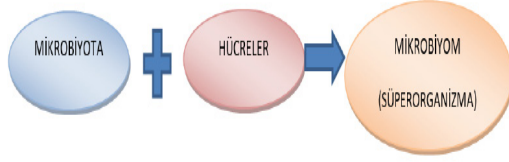
Keywords: Microorganism, microbiota, metabolic diseases.

Giriş

İnsan vücudunda insanı oluşturan hücre sayısının yaklaşık 10 katı kadar mikroorganizma yaşadığı tahmin edilmektedir. Bu mikroorganizmalar; çoğunluğu bakteriler olmakta birlikte funguslar, virüsler ve çeşitli ökaryotik canlılardır (Çelebi ve Uygun, 2013). Bu mikroorganizmalara 'Mikrobiyota' denilmektedir. Mikrobiyota ve insanı oluşturan hücrelerin birleşimi sonucu 'Süper Organizma' olarak nitelendirilen 'Mikrobiyom' meydana gelmiştir (Külekçi, 2013) (Şekil 1). Ancak literatürde mikrobiyota ve mikrobiyom terimlerinin birbiri yerine kullanılabildiği görülmektedir (Salman, Varol, Yıldız, Küçükzeybek ve Alacacıoğlu 2015).

İnsan vücudundaki mikroorganizmaların büyük çoğunluğu besin öğeleri bakımından zengin olması nedeniyle başta gastrointestinal sistemde sonrasında ise deri, genitoüriner sistem ve solunum sisteminde kolonizedir (Çelebi ve Uygun, 2013). Endojen ve ekzojen faktörlere göre intestinal mikrobiyota değişiklik göstermekle birlikte normal mikrobiyotada 500-1.000 farklı tür canlı içermektedir. Bakteriyel küme düzeyinde intestinal mikrobiyota Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia olarak gruplanabilir. Firmicutes ve Bacteroidetes türleri ise intestinal mikrobiyotanın yaklaşık %90'ını oluşturur (Başaran, 2013; Vajro, Paoletta ve Fasano 2013).

İntestinal mikrobiyotaya sayı olarak proksimalden distale doğru artmaktadır. Mide ve duodenumda $10^1 - 10^3$ kob/mL, jejunum ve ileumda $10^4 - 10^7$ kob/mL, kolonda $10^{11} - 10^{12}$ kob/mL mikroorganizma barınmaktadır (O'Hara ve Shanahan, 2006).



Şekil 1. Mikrobiyotaya ve Süperorganizma İlişkisi

Mikrobiyotanın Görevleri

Mikrobiyotanın pek çok farklı görevi bulunmaktadır. Bunlar aşağıdaki şekilde gruplanabilir (O'Hara ve Shanahan, 2006; Alagözülü ve Karakan, 2012; Çelebi ve Uygun, 2013; Çetin ve vd., 2015):

I. Koruyuculuk Fonksiyonları:

oPatojen Displasmanı (Patojenlerin Yerini Alma): Yararlı mikroorganizmalar bağırsak duvarına yerleşir ve sayıca üstünlük sağlayarak patojen mikroorganizmaların yerleşimini imkânsız kılar.

oBesin Rekabeti: Patojenler ile besin rekabetine girerek sayılarının artmasına engel olur.

oReseptör Rekabeti: Patojenlerin insan vücuduna girişini bu mikroorganizmaların bağlanma yerlerini işgal ederek engellerler.

oAntimikrobiyal Etki: Bakteriyosin, laktik asit gibi antimikrobiyal faktörlerin üretimi ve mikrobiyotadaki mikroorganizmaların metabolik artıklarının patojenlere karşı toksik etki göstermesi ile sağlanır.

oAnti Alerjik Etki: Sindirilmeden gastrointestinal sistemde kolona ulaşan besin öğelerinin sindirime yardımcı olarak antijenik öğelerin yüzeye ulaşma riskini azaltıp alerjik reaksiyonları önlemiş olur.

II. Metabolik Fonksiyonları:

oİntestinal Epitel Hücrelerinin Farklılaşması ve Proliferasyonu: Laktobasiller ve *Escherichia coli* (*E. coli*) mukozal bariyerin oluşumunda görevlidir. Ayrıca Laktobasiller ve *E. coli* immün toleransın oluşumunu dendritik hücrelerin toleransını arttırarak sağlar.

oBağırsak Hücrelerinin Beslenmesi: *B. thetaiotaomicron* intestinal epitel hücrelerine glikoz girişini attırarak hücrelerin beslenmesini sağlar.

oLinoleik Asidin Konjugasyonu: Bu süreçte *B. thetaiotaomicron* ve *Bifidobacterium* genusu görev alır.

oVitamin Sentezi: Tiamin, niasin, piridoksin, biotin, folat, siyanokobalamin, menakinon vitamini üretir.

oSindirime Yardım: Laktaz senteziyle süt ürünlerinin

sindirime yardımcıdır.

oAminoasit Sentezi: Lizin, fenilalanin vb. bazı aminoasitlerin sentezinde görevlidir.

oSindirilemeyen Besinlerin Fermantasyonu: Sindirilemeyen diyetel öğelerin fermantasyonu sonucu kısa zincirli yağ asitleri üretilir.

oİlaç Metabolizması: Ksenobiyotik ve ilaç metabolizması üzerine olumlu etkileri vardır.

oKarsinojen Metabolizasyonu: Diyetel karsinojenlerin metabolizasyonunu sağlar.

oAbsorbsiyona Yardım: Magnezyum, kalsiyum, demir iyonlarının absorpsiyonunda görev alır.

oEndokrin Sistem Üzerine Etki: *B. infantis* strese verilen yanıtı kortikotropin salıcı hormon ve adrenokortikotropik hormon yanıtını normalize ederek düzenler.

III. Yapısal Fonksiyonları:

oBariyer Kuvvetlendirme : Sıkı bağlantı (tight junction) proteinlerinin sayısını arttırarak mukozal bariyerin güçlenmesine katkı sağlar.

oİmmünoglobulin A (IgA) İndüksiyonu: Gram negatif bakteriler peptidoglikanlar ve lipopolisakaritler aracılığıyla sekretuar IgA üretimini indüklerler.

oİmmün Sistemin Geliştirilmesi: İmmünoglobulinlerin indüksiyonu, antimikrobiyal maddelerin üretimi, besin rekabeti v.b. birçok faktör sayesinde immün sisteme olumlu katkıda bulunurlar.

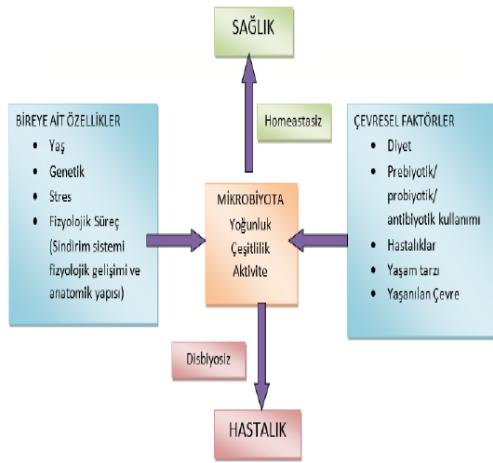
IV. Genetik Fonksiyonları:

oGen Havuzu: İnsan floradaki mikroorganizmaların gen sayısı toplamı insanda bulunan gen sayısından 100 kat daha fazladır. İnsanların yapabileceği olmayan birçok fonksiyonun bu mikroorganizmadaki genler sayesinde yapılabileceği düşünülmektedir.

Mikrobiyotaya Obezite İlişkisi

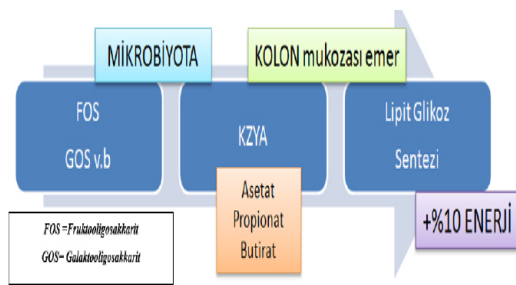
İntestinal mikrobiyotaya konak ile kommensal bir ilişki içindedir. Ekosistemde anormal değişiklikler oluşursa mikrobiyotaya konak için tehlike oluşturabilir (Şekil 2). İntestinal bakteri florasındaki bu disbiyozis durumu pek çok hastalığa neden olabilir. Örneğin; antibiyotik tedavisi veya cerrahi müdahale *Clostridium difficile*'in toksin üretimini arttırıp pseudomembranous kolite ya da *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*'a bağlı sepsise neden olabilir (Zhang vd., 2015).

Karbonhidratlar, bağırsak mikrobiyotasındaki canlıların temel enerji ve karbon kaynaklarıdır. Bu canlıların özellikle kompleks polisakaritleri (diyet posası) hidrolize edebilme yeteneği vardır. Suda çözünmeyen posa (örneğin; selüloz) dışkı hacminin artmasını sağlar. Dışkı hacminin artması toksin madde konsantrasyonunun düşmesini, geçiş zamanının kılmasını, defakasyon sıklığının artmasını, kolon içi basıncın düşmesini sağlamaktadır (Conlon ve Bird, 2015).



Şekil 2. İntestinal Mikrobiyotanın Yoğunluğunu, Çeşitliliğini ve Aktivitesini Etkileyen Etmenler (Zhang vd. 2015 yayınından uyarlanmıştır).

Bitki hücrelerinin hücre duvarının yapısında bulunan selüloz, ksilan, pektin gibi ögeler ile inülin gibi depo polisakaritler memelilerin hidroliz enzimleri tarafından sindirilemezler. Dirençli nişasta da retrogradasyon ya da nişasta granüllerinin yapısından kaynaklı olarak tam olarak sindirilemeden kalın bağırsağa geçmektedir. Sindirilmeden kalın bağırsağa geçen karbonhidratların fermantasyonu sonucu kısa zincirli yağ asitleri oluşur (Şekil 3). Oluşan asetat, propionat, bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri kolon mukozası tarafından emilerek lipit ve glikozun de novo sentezinde kullanılır. Bunun sonucunda konakta günlük alınan enerjinin yaklaşık %10'u kadar fazla enerji üretilmiş olur. Ayrıca oluşan asidik maddeler ortamın pH derecesini düşürerek patojen mikroorganizmaların üremelerini engeller (Fint 2012; Yıldırım ve Altun 2014; Conlon vd., 2015).



Şekil 3. Kısa Zincirli Yağ Asitlerinin (KZYA) Enerji Üretiminde Kullanılması

Diyetle alınan proteinler sindirilmeden kolona gelen karbonhidratların fermantasyonu için gereklidir çünkü diyetel proteinler bağırsak mikrobiyotası için temel nitrojen kaynağıdır. Fakat karbonhidratların aksine proteinlerin fermantasyonu sonucu çok çeşitli gaz ve metabolitler oluşur. Amonyak, hidrojen sülfid, aminler, fenoller, tioller de içeren bu metabolitler genotoksik ve karsinojenik etki gösterebilir.

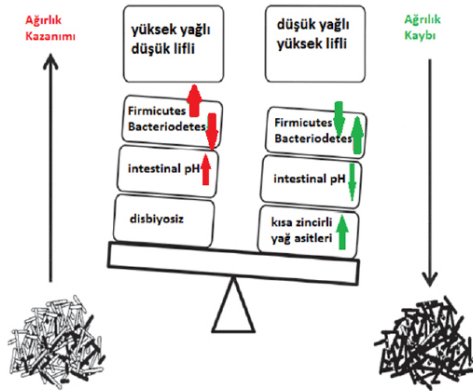
Diyetle alınan yağın intestinal mikrobiyotaya üzerine etkisi indirekt olarak safra asitlerinin düzenlenmesi ile ilişkili olabilir. Yağ alımı, safra üretimi ve salınımını arttırmaktadır. İkincil safra asitleri kolon mikrobiyotası tarafından birincil safra asitlerinin 7 alfa dehidroksilasyonu ile üretilir ve karsinojeniktir (Conlon vd., 2015).

Schwartz vd. (2010) obez ve normal ağırlıktaki bireylerin fekal kısa zincirli yağ asidi miktarını karşılaştırdıkları çalışmalarında; 30 normal, 35 hafif şişman, 33 obez bireyin fekal kısa zincirli yağ asidi miktarı incelenmiştir. Obez ve hafif şişman bireylerin toplam fekal kısa zincirli yağ asidi miktarı normal beden kütle indeksine sahip bireylerinkinden istatistiksel olarak önemli düzeyde yüksek bulunmuştur.

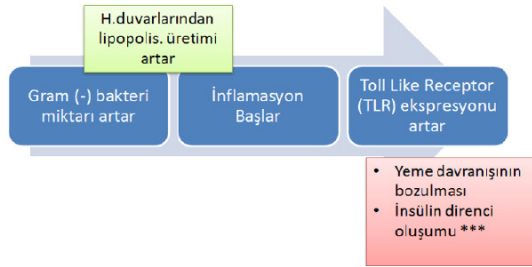
Üç günlük diyetel enerji alımındaki değişikliklerin *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* oranlarında anlamlı farklılıklar meydana getirdiği bulunmuştur (Jumpertz vd., 2011). Yaşları 1 ile 6 arasında değişen Afrika'da (Burkina Faso) ve İtalya'da (Floransa) yaşayan çocukların mikrobiyotasının kıyaslandığı bir çalışmada önemli farklılıklar bulunmuştur. Günlük enerji alımı ortalamaları; 1-2 yaşındaki Afrikalı çocuklar için 672.2 kilokalori (kcal) iken; İtalyan çocuklar için 1068.7 kkal'dir. İki-altı yaş arası Afrikalı çocuklar için günlük enerji alımı ortalamaları 996 kkal iken; İtalyan çocuklar için 1512.7 kkal'dir. Afrikalı çocukların diyetinin çoğunluğunu sebze, nişasta ve posa oluştururken; İtalyan çocukların diyetinin çoğunluğunu et, hayvansal yağ ve basit şeker oluşturmaktadır. Afrikalı çocukların et tüketimi çok az bulunurken, İtalyan çocukların sebze ve posa tüketimi çok azdır. Afrikalı çocukların mikrobiyotasındaki *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* oranı sırasıyla %10, %73 iken; İtalyanlarda sırasıyla %51, %6.7 bulunmuştur. Afrikalı çocukların enerji alımının yetersizliğine rağmen normal gelişim gösterdikleri gözlenmiştir (De Filippo vd., 2010). (Şekil 4).

Nadal vd. (2009)'nin yapmış olduğu çalışmada obez ve tip 2 diyabetli adölesanlarda ağırlık kaybının fekal mikrobiyotaya üzerine etkisi araştırılmıştır. Spesifik bakteri türlerinin ağırlık kaybına duyarlı olduğu bulunmuştur. Dört kilogram ve üzerinde ağırlık kaybeden bireylerin, *Bacteroidetes* / *Prevotella* oranında anlamlı olarak artış; *E. Rectales* / *C. coccoides* oranında ise anlamlı olarak azalış tespit edilmiştir. Obezite, diyet, immün sistem ve bağırsak mikrobiyotasının birbiri ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.

Yüksek yağ ve fruktozlu beslenme sonucu mikrobiyotadaki dengenin bozulması ile florada gram negatif bakteri sayısı ve bakterilerin salgıladığı lipopolisakaritlerin miktarı artar. Ayrıca konak canlıdaki bağırsak epitelinde sıkı bağlantı (tight junction)'dan sorumlu proteinlerin azalması sonucu bağırsak geçirgenliği de artar. Bu durum konak canlıda önce metabolik endotoksemiye sonra inflamasyona neden olur. İnflamasyon durumunda Toll Like Receptor (TLR) ekspresyonunun artması sonucu ise insülin direnci oluşumu, pankreas beta hücre bozulmaları ve yeme davranışında anormallikler meydana gelir. Pankreasta beta hücrelerinin bozulmasının tip 1 diyabet; insülin direnci oluşumunun ise tip 2 diyabet ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Gomes, Mota de Souza ve Bueno, 2014; Han ve Lin, 2014; Yıldırım vd., 2014) (Şekil 4, Şekil 5).

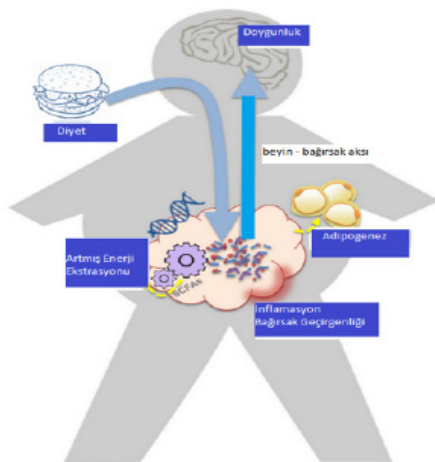


Şekil 4. Bağırsak Mikrobiyotasının Gelişiminde Normal Vücut Ağırlığının ve Diyetin Etkisi (Barczynska vd. 2015)



Şekil 5. Mikrobiyota ve İnsülin Direnci Oluşumu Arasındaki İlişki

Probiyotik kullanımının etkilerinin incelendiği bir derlemede (Festi vd., 2014) probiyotik kullanımının; kan glikoz düzeyini (Barreto vd., 2014), visseral yağ oranını, vücut ağırlığını ve beden kütle indeksini düşürdüğü (Kadooka vd., 2010, 2013) belirtilmiştir. Yine aynı makalede (Festi vd., 2014) incelenen çalışmalarda, probiyotik desteğinin bireylerdeki açlık hissini azalttığı, postprandiyal glukoz cevabında iyileşme gösterdiği bulunmuştur. Bu duruma Peptid YY ve Glukagon Like Peptid-1 (GLP-1) miktarlarının artması, ghrelin miktarının azalmasının neden olduğu düşünülmüştür (Cani vd., 2009; Parnell ve Reimer 2009) (Şekil 6).



Şekil 6. Mikrobiyota ve Obezite Arasındaki İlişki (Al-Ghalith, Vangay ve Knights 2015 yayınından uyarlanmıştır)

Sonuç ve Öneriler

Mikrobiyota, dünyası araştırıldıkça merak ve ilgi uyandıran bir konudur. Obezite ve diyabet gibi çağımızın önde gelen metabolik hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalıkla ilişkili olması; hastalıkların önlenmesi ve/veya tedavi edilmesinde umut ışığı olmuştur. Vücudumuzdaki mikro canlıların tam anlamıyla aydınlatılması ve bireylere yarar sağlayacak yeni buluşlar yapılması adına yeni çalışmalarla ihtiyaç vardır.

Alana Katkı

Bu makale, güncel kaynaklar ışığında mikrobiyota kavramının ve obezite ile ilişkisinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- Alagöz, H., & Karakan, T. (2012). Bağırsak mikrobiyota ve probiyotikler. *Skop: Gastrointestinal Endoskopi Dünyası*, 8, 43-48.
- Al-Ghalith, G. A., Vangay, P., & Knights, D. (2015). The guts of obesity: progress and challenges in linking gut microbes to obesity. *Discovery Medicine*, 19(103), 81-8.
- Barczynska, R., Bandurska, K., Slizewska, K., Litwin, M., Szalecki, M., Libudzisz, Z., et al (2015). Intestinal microbiota, obesity and prebiotics. *Polish Journal of Microbiology*, 64(2), 93-100.
- Barreto, F. M., Simão, A. N. C., Morimoto, H. K., Lozovoy M. A. B., Dichi, I., & Miglioranza L. H. S. (2014). Beneficial effects of *Lactobacillus plantarum* on glycemia and homocysteine levels in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Nutrition*, 30(7-8), 939-942. doi:10.1016/j.nut.2013.12.004.
- Başaran, Y. (2013). Obez, Diyabetik Ve Sağlıklı Bireylerin Bağırsak Mikrobiyotasının Karşılaştırılması. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Genelkurmay Başkanlığı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Endokrinoloji Ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı. Ankara, Türkiye.
- Cani, P. D., Lecourt, E., Dewulf, E. M., Sohet, F. M., Pachikian, B. D., Naslain, D., et al. (2009). Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 90, 1236-43.
- Conlon, M. A., & Bird A. R. (2015). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 7(1),17-44. doi:10.3390/Nu7010017.
- Çelebi, G., & Uygun, A. (2013). İntestinal mikrobiyota ve fekal transplantasyon. *Güncel Gastroenteroloji*, 17(2), 148-157.
- Çetin, R., Güven, G. B., Tunçbilek, V., Develi, S., Aykutluğ, Ö., & Korkmaz, A. (2015). Mikroorganizmalar ve insan vücudu ile olan etkileşimleri. *Taf Preventive Medicine Bulletin*, 14(3), 272-278. doi: 10.5455/Pmb.1-1422383762.
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J.B., Massart, S., et al (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and Rural Africa. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 107, 14694-96.
- Festi, D., Schiumerini, R., Eusebi, L. H., Marasco, G., Taddia, M., & Colecchia, A. (2014). Gut microbiota and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 20(43), 16079-94. http://doi.org/10.3748/wjg.v20.i43.16079.
- Flint, H. J. (2012). The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutrition Reviews*, 70(1), 10-3. doi: 10.1111/J.1753-4887.2012.00499.X.
- Gomes, A. C., Bueno, A. A., de Souza, R. G. M., & Mota, J. F. (2014). Gut microbiota, probiotics and diabetes. *Nutrition Journal*, 13, 60. http://doi.org/10.1186/1475-2891-13-60.
- Han, J. L., & Lin, H. L. (2014). Intestinal microbiota and type 2 diabetes: from mechanism insights to therapeutic perspective. *World Journal of Gastroenterology*, 20(47), 17737-45. doi:10.3748/wjg.v20.i47.17737.

- Jumpertz, R., Le, D. S., Turnbaugh, P. J., Trinidad, C., Bogardus, C., Gordon, J. I., et al. (2011). Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 94(1), 58–65. <http://doi.org/10.3945/ajcn.110.010132>.
- Kadooka, Y., Sato, M., Imaizumi, K., Ogawa, A., Ikuyama, K., Akai, Y., et al. (2010). Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Europe Journal Clinical Nutrition*, 64(6), 636-643. doi:10.1038/ejcn.2010.19.
- Kadooka, Y., Sato, M., Ogawa, A., Miyoshi, M., Uenishi, H., Ogawa, H., et al. (2013). Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 110(9), 1696-703. doi:10.1017/S0007114513001037.
- Külekçi, G. (2013). Ağız sağlığının yeni tanımı: ağız mikrobiyomu. *Antibiyotik ve Kemoterapi Derneği Dergisi*, 27(3), 167-72. doi: 10.5222/Ankem.2013.167.
- Nadal, I., Santacruz, A., Marcos, A., Garagorri, M., Moreno, L. A., Martin-Matillas, M., al. (2009). Shifts in clostridia, bacteroides and immunoglobulincoating fecal bacteria associated with weight loss in obese adolescents. *International Journal of Obesity*, 33, 758-67.
- O'hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *Embo Reports*, 7(7), 688-693. doi:10.1038/Sj.Embor.7400731.
- Parnell, J. A., & Reimer, R. A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89, 1751-9.
- Salman, T., Varol, U., Yıldız, İ., Küçükzeybek, Y., & Alacacioğlu, A. (2015). Mikrobiyota ve kanser. *Acta Oncologica Turcica*, 48(2), 73-8. doi: 10.5505/Aot.2015.49368.
- Schwartz, A., Taras, D., Schafer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., et al. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity*, 18, 190-5.
- Vajro, P., Paoletta, G., & Fasano, A. (2013). Microbiota and gut-liver axis: A mini-review on their influences on obesity and obesity related liver disease. *Journal Of Pediatric Gastroenterology And Nutrition*, 56(5), 461-68. doi:10.1097/MPG.0b013e318284abb5.
- Yıldırım, A. E., & Altun, R. (2014). Obezite ve mikrobiyota. *Güncel Gastroenteroloji*, 18(1), 106-11.
- Zhang, Y.-J., Li, S., Gan, R.-Y., Zhou, T., Xu, D.-P., & Li, H.-B. (2015). Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 7493–7519. <http://doi.org/10.3390/ijms16047493>.