



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME BİLİMLERİ ANABİLİMDALI

**OBEZ RATLARDA PROBİYOTİK İLE D VİTAMİNİ
TAKVİYESİNİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE D
VİTAMİNİ RESEPTÖR KOMPOZİSYONU ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gül Eda KILINÇ

**Samsun
Haziran-2018**



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME BİLİMLERİ ANABİLİMDALI

**OBEZ RATLARDA PROBİYOTİK İLE D VİTAMİNİ
TAKVİYESİNİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE D
VİTAMİNİ RESEPTÖR KOMPOZİSYONU ÜZERİNE
ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Gül Eda KILINÇ

**Danışman
Dr.Öğr. Üyesi Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT**

**Samsun
Haziran-2018**

TEŞEKKÜR

Çalışmamın planlanması ve yürütülmesinde bana yol gösteren, hem eğitim hayatımda hem de hayata yaklaşımıyla örnek aldığım ve ilminden faydalandığım, bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe, hoşgörüsüyle ve sabırla paylaşan, yanında çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT'e,

Yüksek lisans eğitimime değerli katkılarından dolayı Bölüm Başkanımız Doç. Dr. Pınar SÖKÜLMEZ KAYA, bölüm hocalarımız Dr. Öğr. Üyesi UMUT AYKUT ve Dr. Öğr. Üyesi Alper TOKAY'a,

Çalışmalarım sırasında yardımını ve desteğini esirgemeyen değerli çalışma arkadaşım Arş. Gör. Hazal KÜÇÜKKARACA'ya

Çalışmamızın yürütülmesi esnasında yardımlarını esirgemeyen Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi çalışanlarına,

Tükenmeyen sevgi, fedakarlık ve destekleriyle hayatımın her döneminde benimle olan, beni hep yüreklendiren ve destekleyen canım aileme sonsuz teşekkür ederim...

Bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından PYO.SBF.1904.17.007 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZET

OBEZ RATLARDA PROBİYOTİK İLE D VİTAMİNİ TAKVİYESİNİN BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI VE D VİTAMİNİ RESEPTÖR KOMPOZİSYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI

Amaç: Deneysel olarak oluşturulan obez rat modellerinde probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin; diyabet, lipid profili, obezite, inflamasyon, VDR seviyesi ve intestinal mikrobiyota üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Grup 1, kontrol grubu; Grup 2, obez kontrol grubu; Grup 3 probiyotik takviyesi yapılan obez grup ve Grup 4 probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi yapılan obez gruptur. Biyokimyasal yöntemler için ELISA yöntemi, intestinal mikrobiyota değerlendirilmesi için 16S rRNA metagenomik analiz kullanılmıştır.

Bulgular: Tüm gruplarda başlangıç ve son ağırlıklar, ağırlık değişimleri ve VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Grup 2'ye kıyasla Grup 3 ve Grup 4'teki ratlarda; insülin, HOMA-IR, trigliserid, IL-6, CRP ve leptin seviyelerinde azalma saptanmıştır. Ortalama serum VDR seviyeleri sırasıyla; $60,10\pm 4,38$ ng/mL, $67,44\pm 7,23$ ng/mL, $78,90\pm 9,66$ ng/mL ve $76,10\pm 10,10$ ng/mL olarak saptanmıştır. Probiyotik takviyesiyle *Firmicutes* filumlarında azalma, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* filumlarında artış; probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesiyle *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* filumlarında artış, *Bacteroidetes* filumlarında azalma saptanmıştır.

Sonuç: Probiyotik takviyesine kıyasla, probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin ağırlık kazanımını daha fazla azalttığı; açlık plazma glukozu, insülin, HOMA-IR, trigliserid, IL-6, CRP ve leptin seviyesi üzerine daha olumlu etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. Probiyotik takviyesinin intestinal mikrobiyota içeriğini olumlu şekilde değiştirdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: D Vitamini; D vitamini reseptörü; İntestinal mikrobiyota; Obezite; Probiyotik

Gül Eda KILINÇ, Yüksek Lisans Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Haziran-2018

ABSTRACT

EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF PROBIOTIC AND VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON INTESTINAL MICROBIOTA AND VITAMIN D RECEPTOR COMPOSITION IN OBESE RATS

Aim: In this study, it was aimed to evaluate effects of probiotic and vitamin D supplementation on diabetes mellitus (DM), lipid profile, obesity, inflammation, vitamin D receptor (VDR) and intestinal microbiota in experimental obese rats models.

Method: Group 1 was control group; Group 2 was experimentally induced obese control group; Group 3 was an obese group probiotic supplementation with high-fat diet after obesity induction; Group 4 was an obese group probiotic and vitamin D supplementation with high-fat diet after obesity induction. Weight gain and Body Mass Index (BMI) were calculated in rats. ELISA method was used for biochemical methods. Metagenomic analysis based on 16S rRNA was performed for intestinal microbiota.

Results: Statistically significant differences were found in terms of initial and final weights, weight changes and BMI values among all groups ($p < 0.05$). In group 3 and group 4 rats compared to group 2; there was a decrease in insulin, HOMA-IR, triglyceride, IL-6, CRP and leptin levels. Mean serum VDR levels of rats in groups were; 60.10 ± 4.38 ng/mL, 67.44 ± 7.23 ng/mL, 78.90 ± 9.66 ng/mL and 76.10 ± 10.10 ng/mL, respectively. Probiotic supplementation decreased the number of Firmicutes phyla, and increased the number of Bacteroidetes and *Actinobacteria* phyla. Probiotics and vitamin D supplementation increased *Firmicutes*, *Proteobacteria* and *Actinobacteria* phyla, and decreased *Bacteroidetes* phyla.

Conclusion: As a result, compared to probiotic supplementation alone; probiotic and vitamin D supplementation was further reduced weight gain, fasting plasma glucose, insulin, HOMA-IR, triglyceride, IL-6, CRP and leptin levels in obese rats. Probiotic supplementation were found to alter intestinal microbiota content positively.

Keywords: Intestinal microbiota; Obesity; Probiotic; Vitamin D; Vitamin D receptor

Gül Eda KILINÇ, Master Thesis

Ondokuz Mayıs University - Samsun, June-2018

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AKG: Açlık Kan Glukozu

BKİ: Beden Kütle İndeksi

CB1: Kannabinoid Reseptör-1

CD14: Farklılaşma Kümeleri 14

CRP: C-Reaktif Protein

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ELISA: Enzime Bağlı İmmünosorban Yöntem

FAO: Gıda ve Tarım Örgütü

FIAF: Yağ Doku Lipoprotein-Lipazı

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GH: Büyüme Hormonu

GIP: Glukoz Bağımlı İnsülinotropik Peptit

GLP-1: Glukagon Benzeri Peptid-1

GPR1: G Proteinine Bağlanmış Reseptör 1

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HOMA-IR: Homeostatik Model Değerlendirmesi

IL-10: İnterlökin-10

IL-6: İnterlökin-6

KZYA: Kısa Zincirli Yağ Asidi

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LBD: Ligand Bağlama Alanı

LBP: Lipopolisakkarit Bağlayıcı Proteinler

LPL: Lipoprotein Lipaz

LPS: Lipopolisakkarit

NF- κ B: Nükleer Faktör- κ B

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi

NK: Doğal Öldürücü

PAMP: Patojenite İle İlişkili Moleküler Dizilimler

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PPR: Kalıp Tanıma Reseptörleri

PYY: Polipeptid Y

RXR: Retinoid X Reseptör

qRT-PCR: Gerçek Zamanlı Kantitatif PCR

rRNA: Ribozomal RNA

SPSS: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi

T2DM: Tip 2 Diabetes Mellitus

TBSA: Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması

TEKHARF: Türkiye Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Hipertansiyon Araştırması Risk Faktörleri

TGF- β : Beta Büyüme Etkeni

TH17: T Yardımcı Hücreleri 17

TLR4: Toll-Benzeri Reseptör 4

TNF- α : Tumor Nekrozis Faktör- α

TOAD: Türkiye Obezite Profili Çalışması

TURDEP-I: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Çalışması-I

TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Çalışması-II

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

VDR: D vitamini reseptörü

VDRE: D Vitamininden Sorumlu Elementi

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Obezite	3
2.1.1. Obezitenin Tanımı	3
2.1.2. Obezitenin Belirlenmesi	3
2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi	5
2.1.4. Obezitenin Etiyolojisi	6
2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları	7
2.2. Mikrobiyota.....	8
2.2.1. İntestinal Mikrobiyotanın Yapısı ve Gelişimi	8
2.2.2. İntestinal Mikrobiyotanın Değişimini Etkileyen Faktörler	9
2.2.3. İntestinal Mikrobiyotanın Fonksiyonları	13
2.2.4. İntestinal Mikrobiyota ve Hastalıklar	14
2.2.5. Obezite ile İlişkili İntestinal Mikroorganizmalar	15
2.2.6. İntestinal Mikrobiyota ve Obezite ile İlişkili Mekanizmalar	18
2.3. Probiyotikler.....	23
2.3.1. Tanımı, Yapısı ve Etkileri	23
2.4. D Vitamini.....	27
2.4.1. D Vitamininin Genel Özellikleri ve Metabolizması.....	27
2.4.2. D Vitamini Reseptörü.....	28
2.4.3. D Vitamininin Hastalıklarla İlişkisi.....	29
2.4.4. D Vitamini ve Obezite	30
2.4.5. D Vitamini ve İnflamasyon	30
2.4.6. D Vitamini ve Mikrobiyota	31
3. MATERYAL VE METOT	34
3.1. Materyal	34
3.1.1. Çalışmanın Genel Planı	34

3.2. Metot	35
3.2.1. Obez Deney Hayvanı Modelinin Oluşturulması	35
3.2.2. Ratların Beslenmesi ve Kullanılan Besin Destekleri.....	35
3.2.3. Vücut Ağırlıkları ve Boy Uzunluklarının Belirlenmesi	37
3.2.4. Deney Protokolü: Numunelerin Toplanması ve Değerlendirilmesi	37
3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme	39
4. BULGULAR.....	40
4.1. Ratların Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi	40
4.2. Biyokimyasal Parametrelere Ait Veriler	43
4.3. Obez Gruplarda Serum VDR Seviyelerinin Değerlendirilen Parametreler ile İlişkisi.....	48
4.4. İntestinal Mikrobiyotanın Değerlendirilmesi	52
5. TARTIşMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71
KAYNAKLAR	75
EKLER	100
ÖZGEÇMİş	102

1. GİRİŞ

Obezite, enerji homeostazisindeki düzensizliklerle karakterize, glukoz ve lipid metabolizması bozukluklarına yol açarak kronik hastalıkların oluşumuna zemin hazırlayan ve prevalansı gittikçe artış gösteren önemli bir halk sağlığı sorunudur (Smith, 2015; Cacek ve ark., 2017). Dünya nüfusunun büyük bir çoğunluğunu etkileyen obezite, temel olarak fazla enerji alımı sonucu ortaya çıkmakta ve genetik yapı, metabolik, hormonal ve psikolojik durum, sosyo-ekonomik durum ve fiziksel aktivite düzeyi gibi birçok etmenle tetiklenebilmektedir (Goldstein, 2016; Piaggi ve ark., 2018).

İntestinal mikrobiyota çeşitli işlevleri sebebiyle obezitenin de yer aldığı birçok kronik hastalıkla ilişkilendirilmektedir. İnsanla simbiyotik bir yaşam sürdürmekte ve fizyolojik homeostazisi sağlamakta olan intestinal mikrobiyota ve obezite ilişkisini açıklayan bir dizi farklı mekanizma ileri sürülmüş olsa da özellikle vücut ağırlığı üzerine fonksiyonel etkilerinin olduğu bildirilmekte ve enerji homeostazisindeki rolü dikkat çekmektedir (Flier ve Mekalanos, 2009; Parekh ve ark., 2015). Mikroorganizma topluluklarının yaşam alanlarından biri de insan vücudu olup, intestinal lümende çok sayıda bakteri kolonize halde bulunmaktadır (Sekirov ve ark., 2010). İntestinal mikrobiyota intrauterin dönemden itibaren intestinal pH, genetik ve çevresel faktörler, beslenme şekilleri, yaş, cinsiyet, ilaç kullanımı gibi birçok etmene bağlı olarak şekillenmekte ve erişkin mikrobiyotanın oluşumu gerçekleşmektedir (Gerritsen ve ark., 2011; Wassenaar ve Panigrahi, 2014).

Probiyotik terimi ilk olarak 1965 yılında Lilly ve Stillwell tarafından kullanılmış olup son yıllardaki çalışmalar probiyotik ve obezite ilişkisi üzerine odaklanmıştır. Probiyotik ve obezite mekanizması incelendiğinde probiyotikler; enerji regülasyonunu düzenlemekte, çeşitli sitokinlerin üretimi ve sinyal yolları üzerinde etkili olarak immün sistem mekanizması üzerine etki etmektedirler. Ayrıca asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) üretimini kolaylaştırarak glukoz metabolizması üzerinde etkili olan inkretin hormonların sekresyonu yoluyla anti-diyabetik etki göstermektedirler. Lipid homeostazisini ise antioksidan aktivite, lipoprotein ve çeşitli hormonların etkileşiminin düzenlenmesindeki rolleri ile sağlamaktadırlar. Deneysel hayvan çalışmalarından elde edilen bilgilere göre, yüksek yağ içerikli diyet uygulamalarına yapılan probiyotik takviyesinin, ağırlık kazanımı ile obezite ve ilişkili parametreler üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilmektedir (Heyman ve Ménard,

2002; Bao ve ark., 2012; Guarner ve ark., 2012; Hemaiswarya ve ark., 2013; Sun ve Buys, 2016).

Son yıllarda obezite ile ilişkili hastalıkların önlenmesinde veya tedaviye destek amacıyla çalışılan önemli konularından birisi de yağda çözünen steroid yapılı bir hormon olarak nitelendirilen D vitamindir (Lips, 2006; Chowdhury ve ark., 2014). D vitamini çeşitli mekanizmalarla obezite üzerinde etkili olmakta ve D vitamini eksikliği durumunda adipoz doku artışının tetiklendiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Olson ve ark., 2012; Turer ve ark., 2013). D vitamini reseptörü (VDR), D vitamininin biyolojik etkilerini gösterebilmesi için elzem olup birçok hücre tarafından eksprese edilen bir reseptördür (Galea ve Blundell, 2011). VDR geninde meydana gelen polimorfizm veya mutasyonlar obezite oluşumuna neden olabilmektedir (Pelczyńska ve ark., 2016). Ayrıca vücutta birçok dokuda VDR belirlenmesi D vitamininin fonksiyonları hakkında yeni görüşler ortaya koymuştur. Bu dokuların arasında intestinal lümen de yer almakta olup D vitamininin çeşitli yollarla mikrobiyota üzerinde etkili olabileceği ileri sürülmektedir (Ly ve ark., 2011).

Bu bilgiler ışığında planlanan bu çalışmada; yüksek yağ içerikli diyet uygulaması ile deneysel olarak oluşturulan obez rat modellerinde probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin; diyabet, lipid profili, obezite, inflamasyon, VDR seviyesi ve intestinal mikrobiyota üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Obezite

2.1.1. Obezitenin Tanımı

Obezite yüksek enerjili diyetlerin tüketimi ve fiziksel aktivite eksikliğine bağlı olarak gelişen yağ dokusu birikimi ile karakterize bir hastalıktır (Denis ve Obin, 2013; Smith, 2015).

Obezite genellikle batı tarzı yaşam tarzını benimsemiş gelişmiş ülkelerde görülmekte ve son yıllarda dünya çapında artış göstermekte olup tüm toplumu ve yaş gruplarını etkilemektedir (Poutahidis ve ark., 2013; Cacek ve ark., 2017). Bununla birlikte obezite adipozite artışı nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM) ve kanser gibi ölüme sebebiyet verebilen hastalıkların artışına zemin hazırlamakta ve toplum sağlığı politikalarında öncelikli olarak yer almaktadır (Crujeiras ve ark., 2014; Cao, 2014; Esser ve ark., 2014).

Obezite, enerji artışının bir sonucu olarak ortaya çıkan, pozitif enerji dengesine bağlı gelişen bir tablodur. Enerji akımı enerji harcamasına eşit olduğunda, vücut enerji dengesindedir. Enerji alımları enerji tüketimlerini aştığında ise pozitif enerji dengesi oluşur ve bunun sonucu olarak vücut yağ miktarında bir artış meydana gelir. (Uauy ve Diaz, 2005; Hill ve ark., 2012). Cinsiyetlere göre vücut yağ yüzdesi değerlendirildiğinde ise vücut yağ yüzdesinin erkeklerde %25'ten, bayanlarda ise %30'dan fazla olması obezite ile ilişkilendirilmektedir (Okorodudu ve ark., 2010; Carpenter ve ark., 2013).

2.1.2. Obezitenin Belirlenmesi

Obezite tanımlamasında genellikle antropometrik ölçümler kullanılmakla birlikte detaylı değerlendirmeler için laboratuvar ölçümleri de kullanılabilir. Ayrıca bel/kalça oranı, bel çevresi ölçümü, deri kıvrım kalınlığı gibi kolay uygulanabilen antropometrik ölçümler bedenin yağ dağılımını bölgesel olarak belirlemede kullanılmaktadır (Yosmaoğlu ve ark., 2010). Yağ dokusu miktarının tahmini için çeşitli epidemiyolojistler tarafından geliştirilen pratiklik sağlayan ve sıklıkla kullanılan ölçüt Beden Kütle İndeksi (BKİ) sınıflandırmasıdır. Bu sınıflamaya göre aşırı kiloluk durumu ile obezite tanımlaması kilogram (kg) cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edilir ve

ağırlık (kg)/boy (m²)] formülü ile hesaplanır. BKİ sınıflamasına göre 18,5-24,9 kg/m² aralığı normal değer olarak kabul edilirken 25-29,9 kg/m² aralığı hafif şişman olarak değerlendirilir ve obezite riski olarak kabul edilir. Bunun yanında 30,0-34,9 kg/m² arası birinci derecede obez, 35-39,9 kg/m² arası ikinci derecede obez, 40 kg/m² ve üzeri ise morbid obez olarak değerlendirilir (WHO, 2000; WHO, 2018). BKİ hesaplaması için elde edilen sonuçlar aşağıdaki sınıflama temel alınarak yorumlanmaktadır.

Tablo 1. BKİ değerlerine göre zayıflık, fazla kiloluluk ve obezitenin sınıflandırması (WHO, 2018).

WHO Sınıflandırması	BKİ(kg/m ²)	
	Temel kesişim noktaları	Geliştirilmiş kesişim noktaları
Zayıf (Düşük Ağırlıklı)	<18,5	<18,5
Aşırı düzeyde zayıflık	<16,0	<16,0
Orta düzeyde zayıflık	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Hafif düzeyde zayıflık	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99 23.00 - 24.99
Hafif Şişman (Fazla Kilolu)	≥ 25.00	≥ 25.00
Pre-obez	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49 27.50 - 29.99
Şişman (Obez)	≥ 30.00	≥ 30.00
I. Derece Şişman	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49 32.50 - 34.99
II. Derece Şişman	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49 37.50 - 39.99
III. Derece Şişman	≥ 40.00	≥ 40.00

Obezite düzeyinin belirlenmesinde kullanılan bir başka yöntem ise dolaylı ölçüm yöntemler arasında yer alan bel/kalça oranıdır. Bu antropometrik yöntemin kullanımı son yıllarda artış göstermiş olup yağ dağılımı ile metabolik hastalıkların ilişkisini ortaya koymakta kullanılmaktadır. Bel kalça çevresinin oranı bel çevresinin ölçümü (cm)/Kalça çevresinin ölçümü (cm) formülü ile hesaplanmaktadır.

Bu oranın erkeklerde >1 ve kadınlarda >0,85 olması metabolik hastalıkların ve bunlarla ilişkili olan morbidite ve mortalite oranının artışına sebep olduğunu gösteren

çalışmalar mevcuttur (Ghazali ve Sanusi, 2010; WHO, 2011; Sözman ve ark., 2016; Gamit ve ark., 2017).

2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite günümüzde dünya nüfusunun üçte birini etkileyen, kompleks, çok faktörlü ve büyük ölçüde önlenemez bir hastalıktır. Obezitenin prevalansı ve dağılımı açısından dünya çapında farklılıklar görülmektedir (Mendis. 2014). Obezite prevalansının 1980'lerden bu yana yetişkinlerde iki katı oranda artış gösterirken çocuklarda üç kat artış göstermiştir (Segal ve ark., 2016).

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) raporlarına göre 2008 yılında 1,4 milyar yetişkinin fazla kilolu olduğu belirlenirken bu bireylerden 200 milyon erkek ve 300 milyon kadının ise obez olduğu tespit edilmiştir (WHO, 2018). 2016 yılında ise 18 yaş ve üzerindeki 1,9 milyardan fazla yetişkin aşırı kilolu ve bunların 650 milyonundan daha fazlası obez olduğu bildirilmiştir. Bu bireylerin % 11'inin erkek % 15'inin ise kadın bireylerden oluştuğu belirlenmiştir (WHO, 2018). Obeziteye neden olan eğilimlerin devam etmesi durumunda 2030 yılına kadar dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık % 38'inin aşırı kilolu ve % 20'sinin obez olacağı düşünülmektedir (Kelly ve ark., 2008). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 2005-2006 yıllarında yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırma Anketi (NHANES) verilerine göre ise yetişkinlerin %32'sinin aşırı kilolu, %22,5'inin ise obez olduğu bildirilmiştir (Ogden ve Carroll, 2010).

Türkiye'de obezite prevalansının değerlendirildiği Obezite Prevalans Çalışması'nda (TURDEP-I) 24,788 (Kadın: 13,708, % 55,3; Erkek: 11,080, % 44,7) yetişkin (>20 yaş) birey değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre kadınlarda obezite prevalansı % 32,9, erkeklerde % 13,2 ve toplamda ise % 22,3 olarak belirlenmiştir. Obezite prevalansının yaşa bağlı olarak arttığı ve kırsal bölgelere kıyasla kentsel bölgelerde daha yüksek oranlarda görüldüğü tespit edilmiştir (Satman ve ark., 1999).

Bu çalışmanın ardından 12 yıl sonra 15,783 Kentsel bölgede 10,441 Kırsal bölgede olmak üzere 16,696 kadın ve 9,327 erkek toplamda 26,499 katılımcı ile tamamlanan TURDEP-II çalışmasında bireylerin % 37'sinin aşırı kilolu % 36'sının ise obez olduğu saptanmıştır (Satman ve ark., 2013).

1990-2000 yılları arasında yapılan Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörlerinin Araştırılması (TEKHARF) adlı çalışmada obezite görülme sıklığı erkeklerde % 12,5, kadınlarda % 32 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın 2001-2002

yıllarında yapılan takibinde ise obezite görülme sıklığı, erkeklerde % 25,3, kadınlarda % 44,2 olarak tespit edilmiştir (Onat ve ark., 2017).

Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yürütülen 2010 yılı Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) ön çalışma raporunda obezite prevalansının kadınlarda % 41,0 erkeklerde % 20,5 ve toplamda % 30,3 olduğu bildirilmiştir (TBSA, 2010).

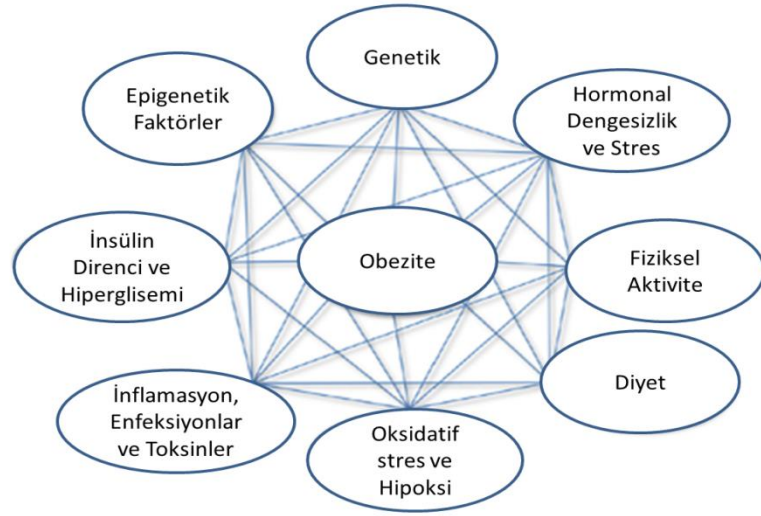
Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre ise 15 yaş ve üzeri bireylerin obezite prevalansı 2014 yılında % 19,9 olarak belirlenirken 2016 yılında % 19,6 olarak tespit edilmiştir. 2016 yılındaki verilerde cinsiyetlere göre yapılan değerlendirmede kadınların % 23,9'unun obez, % 30,1'inin ise pre-obez olduğu belirlenmiştir. Erkeklerde ise bu oranların sırasıyla, %15,2 ve % 38,6 olduğu gözlemlenmiştir (TÜİK, 2014; 2016).

2.1.4. Obezitenin Etiyolojisi

Obezite etiolojisinde genellikle enerji alımı ve harcaması arasındaki dengesizliğin rol oynadığı düşünülse de genetik, çevresel, psikolojik faktörler ve fiziksel aktivite yapma durumu gibi birçok etken yer almaktadır (Goldstein, 2016; Piaggi ve ark., 2018).

Modern toplumlarda şehirleşme ile birlikte televizyon karşısında geçirilen zamanlarda artış ve ilerleyen yaşın beraberinde getirdiği azalmış metabolik hız obezitenin önlenmesinin kaçınılmaz olmasına yol açmakta ve fiziksel aktivitenin önemi vurgulanmaktadır (Al-Hazzaa ve ark., 2012; Wiklund, 2016).

Diyet örüntüsü obezitenin etiolojisinde rol oynayan bir başka faktördür. Özellikle şeker ve yağ oranları yüksek hazır besin tüketiminin beraberinde getirdiği alışkanlıklar artan yağ depolarına sebep olmaktadır (Zhang ve ark., 2014). Ayrıca yaş, cinsiyet, etnik köken, sigara ve alkol kullanımı, anne sütü kullanımı gibi birçok faktör de obezite gelişimine sebep olan çevresel etkenler arasında yer almaktadır (Vafa ve ark., 2012; Traversy ve Chaput, 2015; Dare ve ark., 2015; Lim ve Harris, 2015; Kranjac ve Wagmiller, 2016; Cruz Estrada ve ark., 2017). Obezite etiolojisinde yer alan bazı faktörler Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Obezite Oluşumunda Etkili Faktörler (Milagro ve ark'dan., 2013).

2.1.5. Obezitenin Komplikasyonları

Bireyin genleri ve çevresel faktörlerin etkileşiminin yanı sıra aşırı enerji alımı ve sedanter yaşamın sebep olduğu yetersiz enerji harcanması ve azalmış dinlenme metabolizma hızı ile karakterize kronik bir durum olan obezite aynı zamanda çeşitli hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Racette ve ark., 2003; Iskander ve ark., 2013). Bu hastalıklar arasında diyabet, hipertansiyon, kas ve iskelet sistemi hastalıkları, kardiyovasküler ve serobrovasküler hastalıklar, solunum ile ilgili hastalıklar, gastrointestinal bozukluklar ve bazı kanser çeşitleri yer almaktadır (Rabec ve ark., 2011; Segula, 2014).

Obezite aynı zamanda mortalite ve sakatlık durumlarının da önemli bir belirleyicisidir. Artan obezite oranı ile birlikte azalan yaşam kalitesi arasında pozitif yönde bir korelasyon mevcuttur. Yapılan çalışmalar BKİ artışı ile obeziteye bağlı komplikasyonların oluşum riskinin ve buna bağlı ölüm ve engellerin arttığını bildirmektedir. Artan vücut ağırlığı ve obezite engellilik süresinin uzamasına sebep olmaktadır. Ancak obezitenin önlenmesi durumunda engelliliğin yaşamın sonuna doğru görülmesinin sağlanması ile yaşlı nüfusun topluma olan maliyetlerinde azalma sağlanmaktadır (Adams ve ark., 2006; Taş ve ark., 2007; Walter ve ark., 2009).

2.2. Mikrobiyota

Mikroorganizmalar insan da dahil olmak üzere istisnasız olarak bütün yaşayan çok hücreli organizmalarda bulunmaktadır. İnsan vücudu çok sayıda bakterinin, arkeanın, virüsün ve tek hücreli ökaryotların yaşama alanını oluşturmaktadır. Birbirleri ile uyum içinde yaşayan ve yaşadıkları konaklara yararlı olan mikroorganizmalara “mikrobiyota”, “mikroflora” ya da normal flora denilmektedir (Sekirov ve ark., 2010). Mikroorganizma toplulukları insan vücudunda bulunan hücrelerden 10 kat daha fazla bulunarak yaklaşık 10^{14} bakteriden oluşmaktadır. Bu organizmalar deri, ağız boşluğu, solunum, ürogenital ve gastrointestinal bölgeler gibi insan vücudunun çeşitli bölgelerinde kolonize halde bulunmakla birlikte bin yıldan fazla bir süredir insanla simbiyotik bir yaşam sürdürmekte ve fizyolojik homeostazisi sağlamaktadır. İntestinal ortamda yaşayan mikroorganizmalar ise intestinal mikrobiyotayı oluşturmaktadır. İntestinal mikrobiyota, mukozal bariyer zenginliğini arttıran gen ekspresyonunu düzenlemesi ve doğum sonrası bağırsak olgunlaşması gibi kendi fonksiyonlarından dolayı yeni bir insan organı olma düşüncesini de beraberinde getirmiştir (Goulet, 2015; Passos ve Moraes-Filho, 2017).

2.2.1. İntestinal Mikrobiyotanın Yapısı ve Gelişimi

Mikrobiyota oluşumu yaşamın ilk yıllarında başlamakta olup çevresel ve genetik faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Erişkin mikrobiyotası yaşamın ilk yıllarında şekillenmektedir. Doğuma kadar yeni doğanın inrauterin çevresinin steril olduğu belirtilse de, bazı çalışmalar yeni doğanın doğumundan önce uterustaki bazı mikroorganizmaların mikrobiyotayı etkileyebileceğini göstermektedir (Jiménez ve ark., 2008; Wassenaar ve Panigrahi, 2014). İntrauterin ortamdaki mikroorganizmalar prenatal mekonyumda kolonize olabilmekte ve mekonyumdaki bu mikroorganizmalar (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecium* ve *Staphylococcus epidermidis* gibi) annenin intestinal mikrobiyotasından kan akışı aracılığıyla geçiş yapabilmektedir (Matamoros ve ark.,2013).

İntestinal mikrobiyota yenidoğanın anne sütü alımı veya formüla mama ile beslenme şekli, antibiyotik kullanımı, katı besinlere geçiş süresi gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu faktörlerden biri ise yenidoğanın doğum şeklidir (Tanaka ve Nakayama, 2017). Vajinal doğum ile dünyaya gelen yenidoğanlarda, annenin vajinal ve fekal bakterilerine benzer bakteriler kolonize olurken, sezeryan ile dünyaya gelen

yenidoğanlarda ise vajinal mikrobiyota ile direk temas olmadığından dolayı daha çok cilt florası ve hastane ortamındaki bakterilerin kolonize olduğu görülmektedir (Biasucci ve ark., 2008; Koleva ve ark., 2015).

Normal intestinal mikrobiyotayı anaerobik, aerobik ve fakültatif anaerobik bakteriler oluşturmakta ve toplamda yaklaşık 500-1000 arasında bakteri türü bulunmaktadır. En baskın bakteri türleri ise *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Verrumicrobia*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* ve *Cyanobacteria* türleridir.

2.2.2. İntestinal Mikrobiyotanın Değişimini Etkileyen Faktörler

İntestinal mikrobiyota inflamasyon durumu, diyet, genetik, yaş, antibiyotik kullanımı ve intestinal ortamın pH'sı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bu ortamlarda meydana gelebilecek tüm değişiklikler intestinal mikroorganizmaların çoğalmasın ve baskınlık özelliklerini etkileyebilmektedir. (Gerritsen ve ark., 2011).

İntestinal pH

İntestinal ortamda birçok fizyolojik faktör intestinal mikrobiyota çeşitliliğini etkilemekte ve lümen pH'sı bu etkenler arasında yer almaktadır. Kolonda bulunan bazı yararlı bakteriler besin ögesi için birbirleriyle yarışırken ürettikleri metabolitler ile ortamdaki pH'yı değiştirerek bazı zararlı mikroorganizma topluluklarının üretimini engellemektedir. Polisakkaritlerin lümende bakteriyel fermantasyonu sonucunda başta laktik asit ve KZYA olmak üzere asidik fermantasyon ürünleri oluşmaktadır (Holscher, 2017).

Normal insan kolonik pH'sı 5.5 ve 7.5 arasında değişmekte olup pH'nın 6.5'tan 5.5'e düşürülmesi ile bakteriyel topluluklarda belirgin bir değişiklik görülmektedir. Yapılan invitro bir çalışmada daha asidik ortamda bütirat üreten bakterilerden *Roseburia spp.* daha iyi gelişim gösterirken, aside duyarlı *Bacteroidetes spp.* üremesinde azalma olduğu tespit edilmiştir (Walker ve ark., 2005). Benzer bir başka çalışmada, asidik pH durumunda gram negatif bakterilerden *Bacteroides*'lerin üremesinde azalma belirlenirken gram pozitif bakterilerde *Firmicutes* ve *Actinomicetes*'lerin daha dirençli oldukları saptanmıştır (Duncan ve ark., 2009).

Genetik ve Çevresel Faktörler

İntestinal mikrobiyota gelişiminde birçok faktör etkili olmakta, genetik ve çevresel faktörler de bunlar arasında yer almaktadır. Çevresel etmenlerden yaşam tarzı

ve coğrafi bölgeler mikrobiyota üzerinde etkili olmaktadır. Örneğin; Avrupanın kuzey bölgesinde yaşayan bebeklerin intestinal mikrobiyotasında *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp* ve *Atopobium spp* sayıları daha yüksek iken; güney bölgesinde yaşayan bebeklerin intestinal mikrobiyotasında *Eubacteria*, *Lactobacillus*, ve *Bacteroidetes* türleri daha baskındır (Fallani ve ark., 2010). Finlandiya ve Almanya'daki bebeklerin intestinal mikrobiyotalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada Finlandiyalı bebeklerde *Bifidobacterium* sayıları fazla iken, Alman bebeklerde *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Akkermansia muciniphila* sayıları daha fazla olarak tespit edilmiştir (Grzeškowiak ve ark., 2012).

Son yıllarda konak mikrobiyal genomik etkileşiminin çeşitli mekanizmalarla insan sağlığını etkilediği ve çeşitli hastalıklar üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir. Konak mikrobiyal genomik etkileşimi olarak adlandırılan “Holobiont” terimi konağın genleri ile mikroorganizmaların kommensal olarak etkileşimini ifade etmektedir. Konağın genleri mikrobiyomu şekillendirmekte ve mikrobiyota da konağın gen ekspresyonunu düzenlemektedir (Cong ve ark., 2016). İnsan mikrobiom projesi çalışmasında insan mikrobiom kompozisyonu ve konağın genetik varyasyonları analiz edilmiş ve konağın genetik varyasyonu ile mikrobiom kompozisyonu arasında anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Ayrıca sonuçlarda konak-mikroorganizma ilişkisindeki genetik varyasyonların inflamatuvar bağırsak hastalığı ve obezite gibi immünite ile ilişkili yollardaki değişimlere neden olduğu rapor edilmiştir (Blekhman ve ark., 2015). Yapılan bir başka çalışmada bakteriyal toplulukların tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine kıyasla daha benzer yapıda olduğu belirlenmiş ve en az benzerliğin ise akraba olmayanlar arasında olduğu tespit edilmiştir (Stewart ve ark., 2005).

Beslenme Şekli

İntestinal mikrobiyota ile konak arasındaki denge konağın sağlığının devamı için önem taşımakta ve bu dengenin bozulması hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır. İntestinal mikrobiyota sindirim aşamasında anahtar rol oynamakta ve intestinal mikrobiyotada meydana gelebilecek bir disbiyozis diyet kaynaklı oluşabilmektedir. İntestinal mikrobiyota sindirilemeyen bitki polisakkaritleri ve dirençli nişastaların sindirimini yaparak KZYA oluşumunu gerçekleştirmektedir. Ayrıca bazı spesifik bakteriler vitamin ve aminoasit sentezinde de görev almaktadırlar. Buna karşın bazı diyet bileşenleri de mikrobiyota kompozisyonunu belirlemekte ve intestinal

bakterilerin metabolik aktivitesinde değişiklikler meydana getirebilmektedir. Dolayısıyla beslenme şekli intestinal mikrobiyota çeşitliliğini en çok etkileyen faktörler arasında yer almaktadır (Duda-Chodak ve ark., 2015; Clements ve Carding, 2017).

İntestinal mikrobiyotanın oluşumu doğumla başlamakta ve yaşamın ilk yıllarında asıl yapılanmasını oluşturmaktadır. İntestinal mikrobiyota diyet katı besinlerin girmesiyle değişime uğramakta ve yetişkin döneme doğru gidildikçe daha stabil hale gelmektedir (Kelsen ve Wu, 2012). Yapılan çalışmalar anne sütü ve formüla ile beslemenin intestinal mikrobiyotayı farklı şekillerde etkileyeceğini göstermektedir (Mueller ve ark., 2015; Gomez-Gallego ve ark., 2016). Anne sütü, özellikle yaşamın ilk haftalarında neonatal yaşam için elzem olup *Bifidobacteria* gibi suşların oroliferasyonunu uyaran bifidojenik etkiye sahiptir. Anne sütü ile beslenen bebeklerde *Bifidobacteria* suşları baskın iken, formüla mama ile beslenen bebeklerde *Bacteroidetes* ve *Clostridium* türlerinin yoğunlukta olduğu saptanmıştır (Fallani ve ark., 2010; Baldassarre ve ark., 2014). Anne sütü ile beslenen bebeklerde intestinal içerik asidik (pH:5) ve özellikle laktik asit olmak üzere KZYA'nden zengin iken, formüla mama ile beslenen bebeklerde intestinal içerik alkali (pH: 7.1) ve daha az KZYA'ne sahiptir. Aynı zamanda yoğun oligosakkarit içeriğine sahip olan anne sütü ince bağırsak ve kolon başlangıcı boyunca sindirime uğramadan geçiş yapmakta ve intestinal mikrobiyota bakterileri tarafından fermante edilmektedir. Bu şekilde bağırsakta mikrobiyal kompozisyon ve özellikle immün homeostazis sağlanmaktadır (Walker ve Iyengar, 2014; Baldassarre ve ark., 2014).

Bazı çalışmalar ise yüksek enerji ve yüksek yağ içeriğine sahip batı tarzı diyet tipi ile intestinal mikrobiyota arasındaki ilişki üzerine odaklanmıştır. Batı tarzı diyetin intestinal mikrobiyota üzerine etkileri incelendiğinde; *Clostridium innocuum*, *Eubacterium dolichum*, *Catenibacterium mitsuokai* ve *Enterococcus spp.* sayılarında artış mevcutken, *Bifidobacteria spp.* ve *Bacteroidetes spp.* sayılarında azalma belirlenmiştir (Turnbaugh ve ark., 2009; Brown ve ark., 2012). Yapılan bir çalışmada *Bacteroidetes spp.* enterotipinin hayvansal protein, aminoasit ve doymuş yağlar ile ilişkisi bulunurken, *Prevotella spp.* enterotipinin basit şekerler ve yüksek karbonhidratları içeren diyetler ile ilişkisi saptanmıştır (Wu ve ark., 2011). Mısırdaki yüksek karbonhidrat tüketimi olan obez çocuklar ile yapılan bir çalışmada normal ağırlıktaki çocuklarla kıyaslandığında obez çocuklarda *Firmicutes* ve *Bacteroidetes*

sayılarında belirgin artışın olduğu belirlenmiştir (Ismail ve ark., 2011). Batı tarzı diyetlerin yanı sıra enerji kısıtlamasının olduğu diyetler de intestinal mikrobiyotayı değiştirmektedir. Adölesanlar ile yapılan bir çalışmada % 10-40 enerji kısıtlaması ve 15-23 kkal/ kg fiziksel yaptırılmış ve müdahale sonunda yüksek düzeyde ağırlık kaybı olan grupta *B. fragilis*, *Clostridium leptum*, *Bifidobacterium catenulatum* sayılarında belirgin artış saptanırken; *C. coccoides*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bifidobacterium breve*, ve *Bifidobacterium bifidum* sayılarında belirgin azalma tespit edilmiştir (Santacruz ve ark., 2009). Posanın intestinal mikrobiyota üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada da düşük yağ-yüksek posa içerikli diyetle *Bifidobacteria* türleri yoğunlukta yüksek yağ-düşük posa içerikli diyetle *Bacteroidetes* ve *Enterobacteriaceae* türlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (Heinritz ve ark., 2016).

Vejeteryan diyet yüksek posa içeriğinden dolayı KZYA üretimini arttırarak, lümen pH'sını düşürerek intestinal mikrobiyotayı düzenlemekte ve *Bacteroidetes spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *E. coli* ve *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyeleri gibi patojenik bakterilerin büyümesini engellemektedir. Ayrıca vejetaryen diyetle yüksek porsiyon meyve ve sebze tüketimi ve düşük porsiyonlarda et tüketimi ile *Bacteroidetes spp.* ye karşın *Prevotella spp.* de artış meydana gelmektedir (Glick-Bauer ve Yeh, 2014).

Yaş

İnsan intestinal mikrobiyotasının gelişimi dinamik bir süreçtir ve yaşamın farklı evrelerine göre değişiklik göstermektedir. İntestinal mikrobiyota bebeklik, çocukluk, yetişkinlik ve yaşlılık döneminde farklı tür ve sayılarda kompozisyona sahiptir. Doğumdan sonraki 9, 18 ve 36. aylarda intestinal mikrobiyotanın incelediği bir çalışmada 9 ve 18. aylar arasında sadece anne sütü alımından tamamlayıcı beslenmeye geçişte baskın olan *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* ve *Enterobacteriaceae* türlerinin yerini *Clostridium spp.* and *Bacteroidetes spp.*'nin aldığı belirlenmiştir. Ayrıca BKİ'i yüksek olan çocuklarda *Clostridium leptum* ve *Eubacterium hallii* türlerinin yoğunlukta olduğu saptanmıştır (Bergström ve ark., 2014). İntestinal mikrobiyotanın 5 yaşına kadar oluşum gösteremediği ve adölesan dönemde meydana gelen fizyolojik değişimlerden dolayı olgunlaşmış ve devamlı intestinal mikrobiyotanın ancak erişkin dönemde mevcut olduğu belirtilmektedir (Cheng ve ark., 2016). Başka çalışmalar ise yaş gruplarına göre sınıflama yapmışlar ve “60 yaş üstü”, “65 yaş üstü”, “70 yaş üstü” ve “100 yaş” şeklinde olmak üzere yaşlıların intestinal mikrobiyotalarını incelemişlerdir (Mueller ve

ark., 2006; Mariat ve ark., 2009; Biagi ve ark., 2010; Claesson ve ark., 2011). Tüm yaş gruplarının intestinal mikrobiyotalarının incelendiği bir çalışmada *Bacteroidetes*, *Betaproteobacteria* ve *Deltaproteobacteria* türlerinin sayıları daha fazla bulunmuştur (Odamaki ve ark., 2016).

Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotik tedavileri sadece patojen bakterileri hedeflememekle birlikte aynı zamanda kommensal yaşayan intestinal mikrobiyotayı da etkilemektedir. Antibiyotik kullanımı sonucu intestinal mikrobiyotada meydana gelen dengesizlikler sebebiyle bu durum diyare gibi intestinal problemlerle sonuçlanabilmektedir (Jernberg ve ark., 2010). Oral vancomycin tedavisi ile *Enterococcus*, *Clostridia*, *Bifidobacteria* ve *Bacteroidetes* türlerinde azalma mevcut iken *Enterococci*, *Lactobacillaceae* ve patojenlik *Enterobacteriaceae* büyümesi artmaktadır. Ceftriaxone antibiyotik kullanımında ise *Enterobacteriaceae* türünde azalma mevcut iken *Enterococci*, *Candida spp.* ve *C. difficile* gibi bakterilerin büyümesinde artış olmaktadır. *Helicobacter pylori* tedavisi için kullanılan clarithromycin ile birlikte kullanılan metronidazole antibiyotik tedavisinde *Enterococcus spp.* gelişimini desteklerken *E. coli*, *Bifidobacteria*, *Clostridia* ve *Bacteroidetes* türlerinde azalmaya yol açmaktadır (Ubeda ve Pamer, 2012; Yin ve ark., 2015; Lange ve ark., 2016). Ayrıca Ciprofloksacin antibiyotik kullanımını sonrasında *Enterobacteria* türünde azalma meydana gelirken bakteri çeşitliliğinde ve KZYA üretiminde azalma belirlenmiştir (Langdon ve ark., 2016).

2.2.3. İntestinal Mikrobiyotanın Fonksiyonları

İntestinal mikrobiyota bireye özgü farklılıklara sahip olmasına rağmen, karbonhidratların sindirimi, mikrobelerin öğelerinin sentezi ve fermantasyonu gibi tüm biyokimyasal reaksiyonlar tüm bireylerde ortaktır. İntestinal mikrobiyota bazı aminoasitlerin ve B ve K vitaminlerinin sentezinde, mikrobiyal enzimler sayesinde safranın biyodönüşümünde ve glukoz ve kolesterol metabolizmasında çeşitli rollere sahiptir. Ayrıca, sindirilemeyen besin bileşenlerinden enerji üretimi yapmakta ve bu enerjiyi hepatic lipogenesis ve adipositlerdeki yağ asitlerinin depolanması yolu ile yağ şeklinde depolayarak enerji homeostazisini etkileyebilmektedir. İntestinal mikrobiyotanın fonksiyonları Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. İntestinal mikrobiyotanın fonksiyonları (Manco ve ark'dan., 2010)

Fonksiyon Tipi	Fonksiyonlar
Metabolik Fonksiyon	Oligosakkaritlerden, şeker alkollerinden ve sindirilemeyen karbonhidratlardan enerji açığa çıkarılması (dirençli nişasta, selüloz, hemiselüloz, pektin ve gumların sindirimi) Karbonhidratların sindiriminden KZYA üretimi (asetat, propiyonat, bütirat) Endojen ve diyetteki azot bileşiklerinin amonyak ve mikrobiyal proteine dönüşümü Su ve tuz emilimi Dallı zincirli yağ asitleri, NH ₃ , fenoller, indoller ve aminlerin oluşumu için aminoasitlerin proteolizi (izobütirat, 2-metilbutirat, izovalerat), B ve K vitaminlerinin sentezi Kompleks lipid ve kolesteroller ile ortaklık Ksenobiyotik metabolizması
Bariyer Fonksiyonu	Patojenlerin penetrasyonuna karşı koruma
Trofik Fonksiyonu	Hücre proliferasyonunun modülasyonu, intestinal anjiyogenezinin apoptozis-uyarımı ve farklılaşması
İmmünolojik Fonksiyonu	Lenfoid öncü hücrelerin göçü ve olgunlaşması IgA plazma hücrelerinin gelişimi ve olgunlaşması Lokal ve sistemik immün yanıtın modülasyonu
Yağ Depolamasını Düzenleme Fonksiyonu	Yağ asidi oksidasyonu ve lipogenez modülasyonu

2.2.4. İntestinal Mikrobiyota ve Hastalıklar

Mikrobiyotanın çeşitli biyolojik süreçlerdeki rollerinden dolayı intestinal mikrobiyotada meydana gelen değişiklikler enfeksiyon hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, kanser, metabolik hastalıklar, solunum sistemi ile ilgili hastalıklar, psikolojik hastalıklar ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalığın oluşumunu tetiklemektedir (Wang ve ark., 2017).

Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı intestinal mukozanın inflamasyonu ile karakterize hastalıklar olup, yeni tanı almış Crohn'lu çocuklarla yapılan bir çalışmada; *Enterobacteriaceae*, *Pasteurellaceae*, *Veillonellaceae* ve *Fusobacteriaceae* yoğunluğunda artış *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales* ve *Clostridiales* yoğunluğunda azalma saptanmıştır (Gevers ve ark., 2014). İnflamatuvar

bağırsak hastalığına sahip bireyler ile yapılan bir başka çalışmada ise *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* türlerinde azalma olduğu tespit edilmiştir (Frank ve ark., 2010).

İntestinal mikrobiyota ve hastalık ilişkileri incelendiğinde; sirozlu bireylerle yapılan bir çalışmada *Bacteroidetes* türlerinin sayısında azalma, *Proteobacteria* ve *Fusobacteria* türlerinde artış belirlenmiştir (Chen ve ark., 2011). Kolorektal kanserli bireylerle yapılan bir çalışmada *Pseudomonas*, *Helicobacter* ve *Acinetobacter* türleri gibi patojen bakteriler yüksek oranlarda belirlenirken bütirat üreten yararlı bakterilerin sayısında azalma olduğu saptanmıştır (Sanapareddy ve ark., 2012). Ayrıca kolorektal kanserde *Fusobacteria*, *Alistipes*, *Porphyromonadaceae*, *Coriobacteridae*, *Staphylococcaceae*, *Akkermansia spp.* ve *Methanobacteriales* türlerinin yoğunluğu artarken *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium spp.*, *Roseburia* ve *Treponema* türlerinin yoğunluğunun azaldığı belirtilmiştir (Sun ve Kato, 2016). Diyabetik bireylerde *Clostridia* gibi bütirat üretimi yapan bakterilerin ve *Firmicutes* üyelerinin yoğunluğunda azalma, patojen bakterilerin varlığında ise artış gözlemlenmiştir (Qin ve ark., 2012). Bir başka çalışmada alerjik hastalıkların *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* türleri ile ilişkisi belirlenirken *Bifidobacteria* ve *Clostridia* türleri ile ilişkisi belirlenememiştir (Abrahamsson ve ark., 2012; Akbari ve Hendijani, 2016). Parkinsonlu hastalar ile yürütülen bir çalışmada parkinsonlu hastalarla karşılaştırıldığında sağlıklı gönüllülerde bütirat üreten *Blautia*, *Coprococcus* ve *Roseburia* türlerinin daha fazla olduğu saptanırken, *Proteobacteria* türlerinden *Ralstonia* bakterisinin ise parkinsonlu hastalarda daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Keshavarzian ve ark., 2015). Otizmlili çocuklar ile yapılan bir çalışmada intestinal mikrobiyotasında *Prevotella*, *Coprococcus*, ve *Veillonellaceae* türlerinin belirgin olarak azaldığı gözlemlenmiştir (Kang ve ark., 2013).

2.2.5. Obezite ile İlişkili İntestinal Mikroorganizmalar

Obezite, genetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı metabolik hastalıkların oluşumunu tetikleyen ve sonucunda ölüme sonuçlanabilen bir hastalık olup (Chandrasekaran ve ark., 2012), son yıllarla intestinal mikrobiyota ile ilişkisi araştırma konusu olmuştur (Flier ve Mekalanos, 2009; Parekh ve ark., 2015). İntestinal mikrobiyotanın yeme davranışı, enerji alımı, harcaması ve depolanmasında rolleri ile obezite üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Ayrıca sadece enerji dengesi üzerindeki

işlevleriyle değil aynı zamanda bağışıklık ve endokrin sistem üzerinde etkili olarak obezite üzerinde rol oynamaktadır.

Gram negatif bir bakteri olan *Bacteroidetes* ailesi genellikle bağırsağın distal kısmında yer almakta ve sindirilemeyen polisakkaritlerin sindirimini yaparak temel olarak KZYA'lerinden asetat ve propiyonat üretiminde görev almaktadır. *Firmicutes* ve *Actinobacteria* ise gram pozitif bakteriler olup, *Firmicutes* temel olarak KZYA'lerinden bütirat oluşumunda rol almaktadır (Chakraborti, 2015). Propiyonat glukoneogenezisde yer alarak portal dolaşıma katılmasının yanında besin alımını azaltmakta ve leptin gen ekspresyonunda olumlu etki yaratarak kolesterol sentezini azaltmaktadır (Harris ve ark.,2012). Bütiratın ise genel olarak kolon epiteli için enerji kaynağı oluşturmasına ek olarak insülin duyarlılığını arttırdığı belirtilmiştir (Hartstra ve ark., 2015). Asetat ise kolesterol sentezi için bir substrat olarak sistemik dolaşıma katılmakta ve karaciğerde lipidlerin de novo sentezinde yer almaktadır (Sanz ve ark., 2010).

Genellikle insan intestinal mikrobiyotasında *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumları baskın iken *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Verrucomicrobia* ve *Fusobacteria* filumları daha az bulunmaktadır. *Firmicutes* filumunda yer alan *Faecalibacterium prausnitzii* sağlıklı bir insan intestinal mikrobiyotasının en bol bulunan bakterisi olup toplam bakteri popülasyonunun % 5'inden fazlasını temsil etmektedir (Chakraborti, 2015).

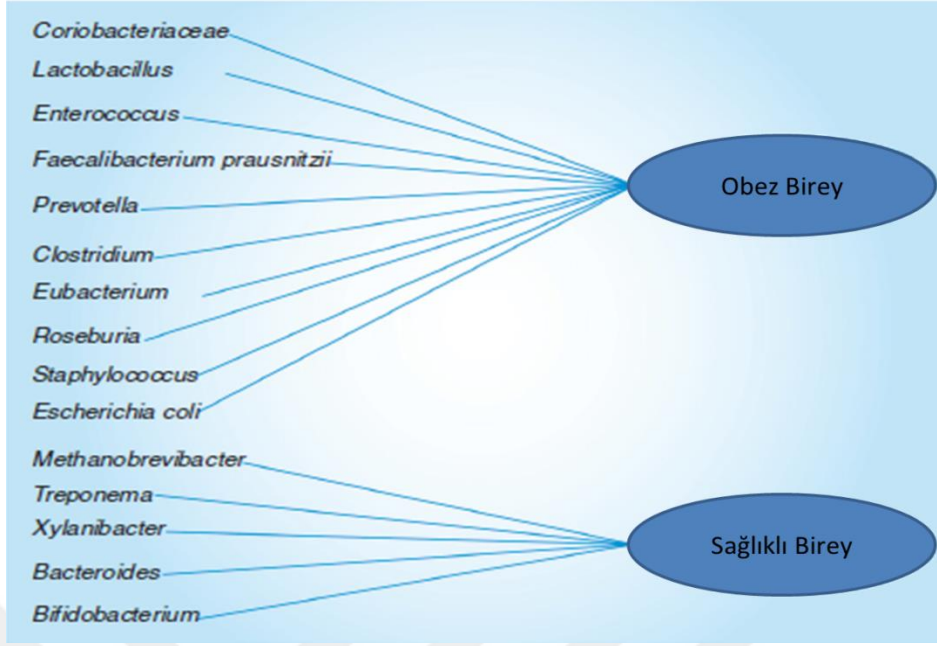
Ağırlık kaybını destekleyen diyet programlarında iki filumun oranlarında önemli değişiklikler meydana gelmektedir. 12 obez bireyin 1 yıl boyunca karbonhidrat kısıtlı diyet uygulaması sonucunda *Bacteroidetes* yoğunluğunda % 3'ten % 15'e bir artış saptanırken *Firmicutes* yoğunluğunda azalma saptanmıştır (Manco ve ark., 2010). Obezite durumunda *Firmicutes* filumunun artışından dolayı *Bacteroidetes* filumunun gelişiminin baskılandığı ve yoğunluğunda azalma meydana geldiği tespit edilmiştir (Ley ve ark., 2005; Turnbaugh ve ark., 2008). Bir başka çalışmada *Bacteroidetes acidifaciens*'in obeziteye karşı koruyucu etkileri olduğu belirtilmiştir (Yang ve ark., 2017). Genetik olarak obeziteye eğilimli ratlar ile yapılan bir çalışmada yüksek yağ içerikli diyetin *Firmicutes/Bacteroidetes* oranını arttırdığı saptanmıştır (Duca ve ark., 2014). Obez çocuklarla zayıf çocukların karşılaştırıldığı bir başka çalışmada *Bacteroidetes vulgatus* yoğunluğunda azalma belirlenirken, *Lactobacillus spp.*

yoğunluğunda artış saptanmıştır. Ayrıca enerji alımı ile *Staphylococcus spp.* arasında pozitif yönde korelasyon tespit edilmiştir (Bervoets ve ark., 2013).

Obezite ile ilişkili bir başka bakteri filumu arasında, gram negatif bir bakteri olan, *Proteobacteria* yer almaktadır. Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenme sonucunda *Proteobacteria* filumunda artış meydana gelmektedir. Adipoz dokunun artışı ile patojenik bakteri olarak nitelendirilen *Proteobacteria* ailesinde yer alan *Desulfovibrio* sayısında artış olduğu ayrıca yüksek yağ içerikli diyet ile beslenme sonucu *Firmicutes* ve *Proteobacteria* sayılarında artış, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* filumlarında azalma olduğu belirtilmektedir (Wang ve ark., 2015).

Actinobacteria filumlarından *Bifidobacteria* obezitede önemli bir işleve sahip olup, *Bifidobacteria* türlerinin karaciğer yağlanması ve kan trigliserid düzeyini düşürerek obezitenin önlenmesinde önemli rolleri olduğu belirtilmektedir. Özellikle *Bifidobacterium longum* ve *Bifidobacterium breve* türlerinin normal ağırlıkta olan bireylerde daha yoğun olduğu bildirilmiştir. Ayrıca normal ağırlıkta olan bireylerde *Bifidobacterium* ailesinden *B. animalis* türü yoğunken obez bireylerde *Lactobacillus* ailesinden *L. reuteri* türü fazla olarak tespit edilmiştir (Yin ve ark., 2010).

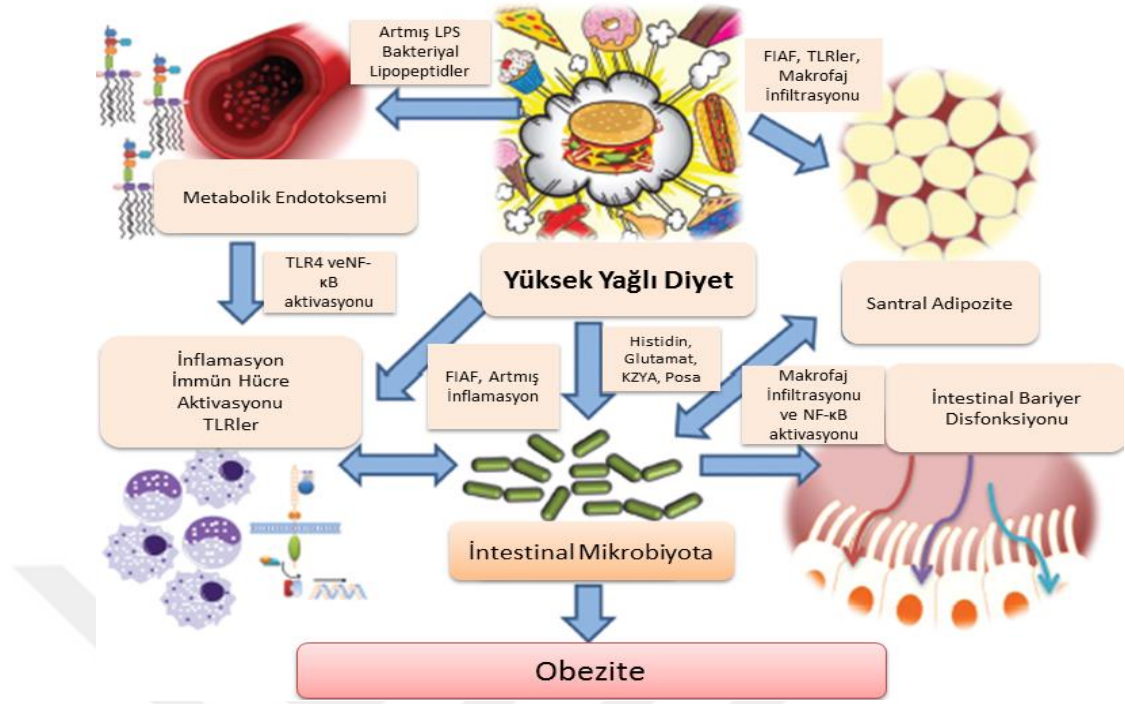
Ayrıca intestinal mikrobiyotada asiditeyi düşürerek fermantasyona yardımcı olan *Methanobrevibacter smithii* arkeasının obezite ile ilişkisi mevcuttur. Mikroorganizmadan arındırılmış fareler *M. smithii* ile kolonize edildiğinde vücut ağırlığının ve adipozitenin arttığı saptanmıştır (Korecka ve Arulampalam, 2012). Obezite ile ilişkili intestinal mikroorganizmalar Şekil 2’de özetlenmiştir.



Şekil 2. Obezite ile ilişkili intestinal mikroorganizmalar (Angelakis ve ark'dan., 2012).

2.2.6. İntestinal Mikrobiyota ve Obezite ile İlişkili Mekanizmalar

Enerji alımı ve enerji harcaması arasındaki dengesizlik sebebiyle obezite oluşumunun meydana geldiği belirtilse de, beslenme örüntüsündeki değişimler de intestinal mikrobiyotada farklılaşmaya sebep olarak obeziteye yol açabilmektedir. İmmünite, intestinal bariyerin korunması ve devamlılığında rolleri olan intestinal mikrobiyotanın farklılaşması ile besinlerden artmış enerji ekstraksiyonu, lipogenezis ve insülin direnci gibi durumlar oluşmakta ve obezlerde metabolik değişiklikler meydana gelmektedir (Borek, 2017). İntestinal mikrobiyota ve obezite ile ilişkili mekanizmalar Şekil 3'te özetlenmiştir.



Şekil 3. İntestinal mikrobiyota ve obezite ile ilişkili mekanizmalar (Devaraj ve ark'dan., 2013)

İntestinal Mikrobiyota ve Enerji Regülasyonu

İntestinal mikrobiyota iki önemli yolla yağ depolanmasını sağlayarak enerji regülasyonunda görev almaktadır. Bunlardan ilki 'enerji ekstraksiyonu hipotezi' olup enerji homeostazisini sağlamaktadır. İnsanlarda karbonhidratların sindiriminden sorumlu enzimlerin yetersizliğinden dolayı sindirilemeyen karbonhidrat bileşenleri gastrointestinal yoldan çekuma ulaşmakta ve burada anaerobik bakteriler tarafından substrat olarak kullanılarak fermentasyona uğramaktadır. Kolonik fermentasyon sonucunda ise başlıca asetat, propiyonat ve bütirat olmak üzere KZYA, CO₂, CH₄ ve H₂ gazları, laktat ve etanol oluşumu gerçekleşmektedir (Payne ve ark., 2011; Aguirre ve ark., 2016). KZYA'nın üretimi diyetin enerjisine ek olarak % 5-10 kadar fazladan bir enerji oluşturmakta ve intestinal mikrobiyotanın enerji ekstraksiyon rolünden dolayı obezite oluşumunu tetikleyeceği belirtilmektedir (De Graaf ve Venema, 2007). Yapılan bir çalışmada fekal örneklerdeki KZYA konsantrasyonunun obez bireylerde zayıf bireylere göre % 20 daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Schwiertz ve ark., 2010).

İntestinal mikrobiyotanın enerji regülasyonu üzerindeki ikinci yolu ise anjiopoetin benzeri protein 4 (Angptl4)/Fasting Induced Adipose Factor (FIAF)'ın baskılanmasıdır. FIAF beyaz ve kahverengi adipoz doku tarafından üretilmekte ve

adipoz ve kas dokuda yağ asidi oksidasyonunun düzenlenmesinde görevli lipoprotein lipazın (LPL) inhibe edilmesini sağlamaktadır. Dolayısıyla, FIAF tarafından yapılan LPL inhibisyonu yağ depolarında azalma meydana getirirken, buna zıt olarak FIAF'ın baskılanması yağ depolanmasını tetiklemektedir (Conterno ve ark., 2011). Yapılan bir çalışmada FIAF eksikliği olan ve olmayan mikroorganizmadan yoksun ve mikroorganizmaların kolonize olduğu farelerde, mikrobiyota tarafından FIAF'ın baskılandığı ve buna bağlı olarak fazla trigliserid birikiminin olduğu ve hücelere yağ girişinin indüklendiği tespit edilmiştir (Bäckhed ve ark., 2004). Bir başka çalışmada ise yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen farelerde *Lactobacillus paracasei ssp. paracasei F19* suplementasyonu ile FIAF ekspresyonunun arttığı ve buna bağlı olarak yağ depolamasının azaldığı belirlenmiştir (Aronsson ve ark., 2010).

İntestinal Mikrobiyota, Sızdıran Bağırsak ve İnflamasyon

İntestinal mukozanın bariyer fonksiyonları için elzem olan epitel hücreler arasındaki sıkı bağlantılar, bağırsak boyunca uzanmakta ve komşu epitel hücreleri arasında difüzyon ile geçişi sağlayan birçok proteinden oluşmaktadır. İntestinal epitel bariyer fonksiyonlarında meydana gelen bir bozulma çeşitli sayıda ve türde metabolitin kan-beyin bariyerinden dolaşım sistemine geçmesine neden olmaktadır (Conlon ve Bird, 2014). Ayrıca goblet hücrelerinden mukus sekresyonu, Paneth hücrelerinden antimikrobiyal peptidlerin salınımı ve immün hücrelerden immünooglobülinlerin sekresyonu intestinal bariyer fonksiyonuna katkı sağlamaktadır. İntestinal mikrobiyotanın değişimiyle bu faktörlerde meydana gelebilecek bir değişim intestinal geçirgenlik ve BKİ arasında güçlü bir ilişki oluşturmaktadır. Bu nedenle obez bireylerde bozulmuş bağırsak geçirgenliğinin obezite patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (Kurashima ve ark., 2013).

İntestinal geçirgenlik metabolik endotoksemiye tetiklemekte ve obezite ve ilişkili hastalıklar için risk oluşturabilmektedir. Metabolik endotoksemi enfeksiyon kaynaklı bir uyarı olmadan bakteriyel lipopolisakkaritlerin (LPS) dolaşımdaki konsantrasyonlarını ifade etmektedir. LPS'ler ise gram negatif bakteriler tarafından üretilen hücre duvarları olup sızdıran bağırsak nedeniyle dolaşım sistemine geçiş yapmaktadır (Laugerette ve ark., 2011). Diyet müdahaleleri ile ilgili yapılan çalışmalarda diyet kompozisyonunun değişimi ve metabolik endotoksemi arasında ilişkiler tespit edilmiştir (Cani ve ark., 2007; Amar ve ark., 2008). Bir ay boyunca

uygulanan Batı tarzı diyet ile beslenme sonucunda plazma endotoksin seviyelerinde % 71 oranında artış belirlenirken, ölçülü beslenme tarzında plazma endotoksin seviyelerinin % 31 azaldığı tespit edilmiştir (Pendyala ve ark., 2012).

Dolaşımdaki LPS'ler, LPS-bağlayıcı proteinlere (LBP) bağlanarak taşınmaktadır. LBP'ler aynı zamanda LPS'lerin lipoproteinlere-HDL transferini kolaylaştırmakta bu şekilde LPS'lerin biyolojik aktivitelerini azaltmakta ve hepatik klirens izin vermektedir. Enfeksiyon ve sepsis durumunda LPS'lerin artışına paralel olarak LBP konsantrasyonlarında da artış meydana gelmektedir (Blairon ve ark., 2003; Zweigner ve ark., 2006). Serum LBP konsantrasyonlarının yaşla birlikte artış gösterdiği ve normal bireylerle kıyaslandığında aşırı kilolu ve obez bireylerde daha fazla seviyelerde seyrettiği saptanmıştır. Ayrıca LBP konsantrasyonları ile düşük HDL kolesterol arasında bir ilişki tespit edilmiştir (Gonzalez-Quintela ve ark., 2013). Yapılan bir başka çalışmada dolaşımdaki LBP konsantrasyonlarıyla morbid obezite arasında belirgin bir ilişki belirlenmiş ve ağırlık kaybı sonrasında serum LBP seviyelerinde azalma saptanmıştır. Ayrıca LBP seviyelerinin obezite ile ilişkili insülin direncinde bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (Moreno Navarrete ve ark., 2012).

LBP'ler aynı zamanda nükleer faktör- κ B (NF- κ B), farklılaşma kümeleri 14 (CD14), toll-like reseptör 4 (TLR4) gibi bağışıklık ve inflamatuvar yolların aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır. Metabolik endotokseminin obezite üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarda endotokseminin artmış vücut ağırlığı, artmış adiposit kütlesi, glisemi ve insülin direncinin artışına sebep olmasının yanında TLR4 ve CD14 sinyallerini aktive ettiği belirlenmiştir. Ayrıca bu sinyallerin aktive olmasının aterojenik etki, obezite ve ilişkili hastalıklara sebep olabileceği belirtilmiştir (Cani ve ark., 2007; Tsukumo ve ark., 2007).

Sinyal Moleküllerinin Modülasyonu

İntestinal mikrobiyota beyin-bağırsak eksenini yoluyla bazı transmitterlerin salınımını etkileyerek besin alımı ve enerji dengesini düzenlemektedir. Bu transmitterler KZYA, polipeptid YY (PYY), serotonin, endokannabinoid sistem ve ghrelin gibi hormonlar olup, açlık durumunda doyumluk oluşturan kolesistokinin, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY peptidleri ile leptin hormonu seviyeleri azalmaktadır. Bu peptid ve hormonların seviyelerinin azalması açlık durumunu oluşturmada ve artmış yağ metabolizması ve artmış glukoz döngüsünü tetiklemektedir (Manco, 2012).

İntestinal mikrobiyota hormonları mideden ve distal kolona kadar bütün gastrointestinal yol boyunca özel enteroendokrin hücreler tarafından üretilir. Bu miktarın yalnızca % 1'lik kısmı intestinal mukoza hücreler tarafından sağlanmasına rağmen gastrointestinal sistem büyük bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. İnkretin hormonları GLP-1 ve glukoz bağımlı insülinotropik peptid (GIP) olarak adlandırılmakta olup pankreas beta hücrelerinden glukoz ile uyarılan insülin salgılanmasını % 70 civarına kadar arttırmaktadır. GIP, karbonhidratlar ve lipidlerin oral alımından sorumlu olup ince bağırsak (duodenum ve proksimal jejunum) K hücrelerinden salgılanmaktadır. GLP-1 ise bazı beyin bölgelerinden, nöronlardan ve pankreatik alfa hücrelerinin yanında esasen distal bağırsağın (ileum ve kolon) mukozal L hücrelerinden salgılanmaktadır. Besin öğeleri varlığında bağırsaktan GIP salınımı artmakta ve GLP-1 sekresyonunda birinci pik etkisini uyarmaktadır (Vrieze ve ark., 2010; Isaacs ve ark., 2016).

Endojen GLP-1 ise vagus siniri aracılığıyla gastrik boşalmayı geciktirmekte ve besin öğelerinin emilimini yavaşlatmaktadır. Bu nedenle postprandiyal glisemi ve lipidemi azalmaktadır. GLP-1 aynı zamanda doyum arttırıp açlığı azaltarak besin alımı ve iştah üzerinde fizyolojik olarak düzenleyici görev yapmaktadır. GLP-1 sekresyonu obez bireylerde azalmış ve gecikmiş bir durum sergilemektedir. Bu nedenle obez bireylerde bozulmuş intestinal mikrobiyota kompozisyonu GLP-1 sekresyonunda azalmaya sebep olabilmektedir. Ek olarak; obez bireylerde leptin L hücrelerinden GLP-1 sekresyonunu arttırmaktadır. (Madsbad, 2014).

Ayrıca GLP-1 ve PYY sekresyonunun uyarılması ve KZYA'nin bağlı olduğu G proteine bağlı reseptör (GPR) ile yapılmaktadır. Bu yolla intestinal motilite engellenmekte ve intestinal geçiş azalmaktadır. Dolayısıyla intestinal mikrobiyotanın değişmesiyle KZYA azalmakta ve PYY sekresyonunda azalmalar meydana gelmektedir. GPR41 eksikliği olan fareler fermentatif mikroorganizmalar ile kolonize edildiğinde yağ kütlesinde artışın olmadığı tespit edilmiştir (Marik, 2012).

Obezite ve ilişkili hastalıkların gelişiminde intestinal mikrobiyotanın etki ettiği bir başka mekanizma ise endokanabinoid sistemdir. Endokanabinoid sistem beyin bağırsak eksenini yoluyla metabolizma ve iştahı düzenlemekte, enerji homeostazisinde önemli rol oynamaktadır. İntestinal mikrobiyota ise endokanabinoid sistemi düzenleyerek adipoz doku, fizyolojik ve psikolojik durumlar üzerinde etkili olmaktadır.

Obezite, insanlarda ve kemirgenlerde endokannabinoid sistemin artan yanıtı ile karakterize olup obezite durumunda kannabinoid reseptör-1'de (CB1) bozulmuş ekspresyon ve adipoz doku üzerinden salınan endokannabinoid molekküllerinin artmış seviyeleri mevcuttur. Ayrıca bakteriyel lipopolisakkaritler endokannabinoidlerin sentezini düzenlemekte ve CB1 blokajı obezite, yağlı karaciğer ve inflamasyona karşı koruyucu etki yaratmaktadır. İntestinal mikrobiyota tarafından modüle edilen CB1 reseptörleri besin alımında artış sağlamaktadır. Obezite durumunda CB1 reseptörlerinin ekspresyonunda değişimler oluşmakta ve endokannabinoidlerin sentezi artmaktadır. CB1 reseptörler agonistlerinin varlığı durumunda obez bireylerde ağırlık kaybında belirgin azalma meydana gelmektedir. (Proietto ve ark., 2010; Moran ve Shanahan, 2014).

2.3. Probiyotikler

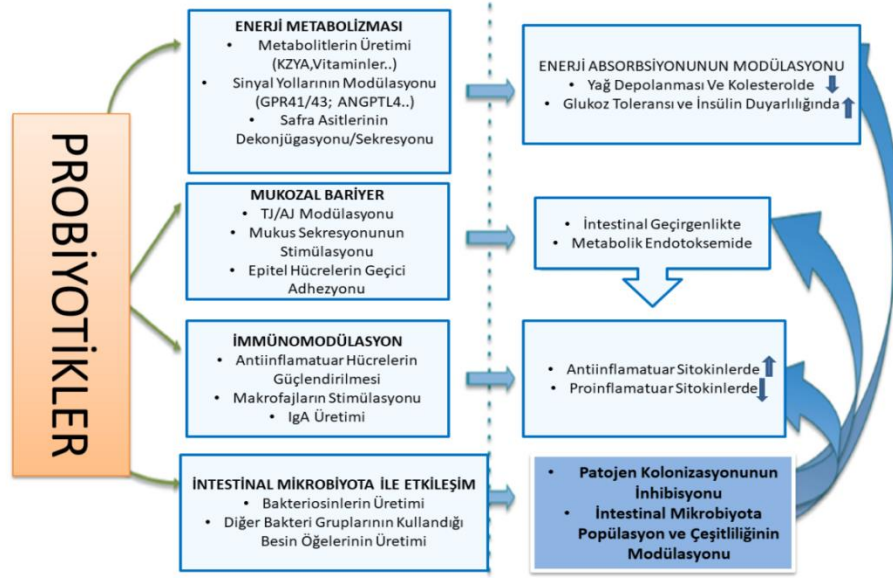
2.3.1. Tanımı, Yapısı ve Etkileri

Probiyotik terimi ilk olarak 1965 yılında Lilly ve Stillwell tarafından kullanılmış olup antibiyotiklerin aksine, diğer organizmaların büyümesini uyaran faktörler olarak tanımlanmıştır. Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve WHO tanımına göre ise probiyotik tanımını yeterli miktarlarda alımında konağına yararlı etkiler yapan canlı mikroorganizmalar olarak ifade edilmiştir (Guarner ve ark., 2012; Hemaiswarya ve ark., 2013).

Probiyotik mikroorganizmalar olarak en sık kullanılan bakteri suşları şunlardır; (Iqbal ve ark., 2014; Fijan, 2014).

- *Lactobacillus* türleri (*L.acidophilus*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri* vb.)
- *Bifidobacterium* türleri (*B.animalis*, *B. bifidum*, *B.longum*, *B. infantis* vb.)
- Diğer türler (*P. pentosaceus*, *B. subtilis*, *Leuconoctoc mesentoroides*, *Saccharomyces boulardii*, *Streptococcus thermophilis*, *E. faecium*, *L. lactis* vb.)

Probiyotikler intestinal bariyer fonksiyonlarını düzenlemek, mukozal ve sistemik immün sistemin düzenlenmesini sağlamak gibi çeşitli mekanizmalar üzerine etki ederek yararlı etkiler göstermektedir (Gogineni ve ark., 2013). Probiyotiklerin etki mekanizması Şekil 4'te gösterilmektedir.



Şekil 4. Probiyotiklerin etki mekanizması (Le Barz ve ark'dan., 2015)

Probiyotiklerin İnflamatuvar Belirteçler Üzerine Etkileri

Probiyotikler immün sistem mekanizması üzerindeki etkilerini çeşitli sitokinlerin üretimini sağlayarak ve sinyal yolları üzerinde etkili olarak gerçekleştirmektedir. Bu şekilde probiyotikler diyare, laktoz intoleransı, postoperatif komplikasyonlar, kolorektal kanser, irritable bağırsak sendromu ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi immün sistemin hasar gördüğü hastalıklar üzerinde etkili olabilmektedir (Heyman ve Ménard, 2002). Probiyotiklerin immün sistem üzerindeki mekanizmaları özetlenecek olursa;

- Antimikrobiyal peptid, epitel bağlantılar arasındaki adhezyon kompleksi, sekretuar IgA sekresyonunu uyarması ile intestinal bariyer savunması sağlarlar.
- pH'nın düşürülmesi yoluyla ve patojen bakterilerle rekabete girerek patojen bakterilerin üremesini önler ve antimikrobiyal maddelerin üretimini sağlarlar.
- B ve T lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücrelerin uyarılmasıyla immün yanıtı artırır, ayrıca patojenite ile ilişkili moleküler dizilimlerin (PAMP) bağlandığı kalıp tanıma reseptörleri (PPR) (özellikle TLR'ler) ile immün yanıt oluştururlar.

- İnterlökin-10 (IL-10), değışiklik yapan beta büyüme etkeni (TGF- β) gibi düzenleyici sitokinlerin üretimini tetikleyerek ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayarak immünomodülasyonu sağlamaktadır (Ng ve ark., 2008; Walker, 2008; Bermudez-Brito ve ark.,2012).

Probiyotiklerin Glukoz Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Probiyotiklerin glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinde çeşitli mekanizmalar yer almaktadır. Bu mekanizmalar arasında probiyotiklerin asetat, propiyonat ve bütirat gibi KZYA üretimini kolaylaştırarak glukoz metabolizması üzerinde etkili olan inkretin hormonların sekresyonu yoluyla anti-diyabetik etki göstermesi yer almaktadır. Bir başka mekanizma ise probiyotiklerin oksidatif stresi ve intestinal geçirgenliği azaltarak anti-inflamatuvar sitokin üretimi ve immüniteyi artırması yoluyla anti-diyabetik etki göstermesidir (Kim ve ark., 2017).

Yapılan bir meta analiz çalışması sonucunda probiyotik ve sinbiyotik suplemanı ile açlık kan glukozu (AKG) azalmaların saptandığı ve tek bir mikroorganizma içeren probiyotiklerle kıyaslandığında çok sayıda mikroorganizma içeren probiyotiklerin AKG üzerinde daha etkili olduğu belirtilmiştir (Nikbakht ve ark., 2018). Gebelere probiyotik suplemanının uygulandığı bir çalışmada, Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) tanısı konmuş gebelerin 6-8 hafta sonunda insülin direncinde belirgin azalma belirlenmiştir (Taylor ve ark., 2017). Yapılan bir başka çalışmada probiyotik kullanımının AKG, HbA1c, insülin ve homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR) değerlerinde belirgin azalma sağladığı saptanmıştır (Sun ve Buys, 2016). T2DM'lu bireylerde *L. helveticus* ile fermente edilmiş sütün tüketiminin biyokimyasal parametreler üzerine etkilerini inceleyen bir başka çalışmada ise, AKG'da azalma saptanırken HbA1c seviyelerinde anlamlı bir azalma tespit edilmemiştir (Hove ve ark., 2015).

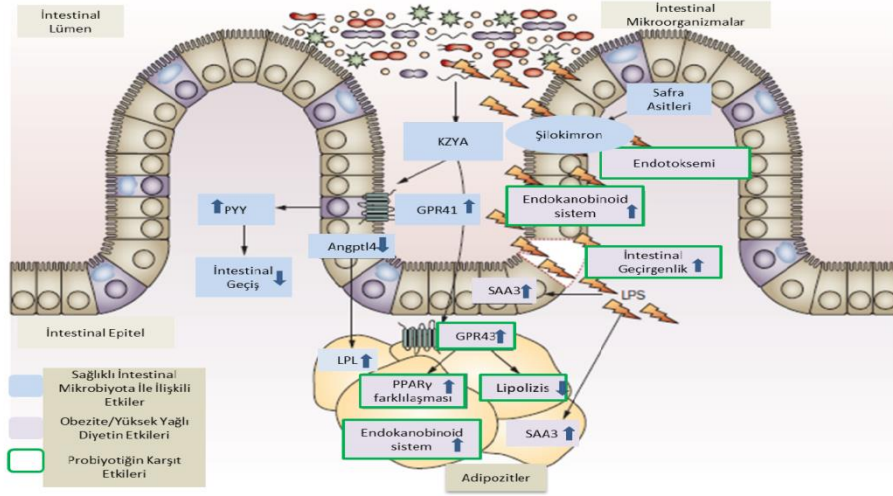
Probiyotiklerin Lipid Metabolizması Üzerindeki Etkileri

Probiyotikler antioksidan aktiviteleri, lipoprotein ve çeşitli hormonların etkileşiminin düzenlenmesindeki rolleri ile lipid homeostazisini sağlamaktadır. Birçok *Lactobacillus* suşu hücre membranındaki çoklu doymamış lipidlerin hasarına sebep olan malondialdehit seviyelerinin düşürülmesinde etkili olmanın yanı sıra antioksidan

üretimini de sağlayarak oksidatif stres kaynaklı obezitenin önlenmesinde etkili olmaktadır (Zhang ve Zhang, 2013).

Probiyotik suşlarının lipid metabolizması üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada *L.acidophilus N10*, *Str. cremoris F 99* ve *Bif. ther-bifidum99* *L. acidophilus N10*, *L. bulgaricus N5* ve *Str. thermophilus S*, *Str. cremoris F50*, *L. bulgaricus N5* ve *Bif. longum K69* suşlarının kullanımı sonrasında total kolesterol, LDL ve trigliserid seviyelerinde belirgin azalma saptanırken HDL seviyelerinde belirgin artışın olduğu tespit edilmiştir (Motawee ve ark., 2007). *L. plantarum* suşu ile yapılan bir başka çalışmada ise benzer şekilde serum total kolesterol, trigliserid ve LDL seviyelerinde azalma, HDL seviyelerinde ise artış tespit edilmiştir. Ayrıca *L. plantarum* suşunun yüksek yağ içerikli diyet sonrasında oksidatif strese karşı yararlı etkilerinin olduğu, karaciğerde lipid birikimini kısıtladığı ve sağlıklı karaciğer fonksiyonlarını desteklediği belirlenmiştir (Bao ve ark., 2012).

Randomize kontrollü denemeler ve 1624 katılımcıyla yürütülen başka bir çalışmada bireylerin 8 hafta probiyotik kullanımı sonrasında total kolesterol ve LDL seviyelerinde azalma belirlenirken, HDL ve trigliserid seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durumun sebebi ise uzun süreli probiyotik kullanımı sonrasında lipid profillerinde önemli etkiler gözlemlenebileceği şeklinde ifade edilmiştir (Cho ve Kim, 2015). Probiyotiklerin yüksek yağ içerikli diyet ve obezite üzerine etkileri Şekil 5'te özetlenmiştir.



Şekil 5. Probiyotiklerin yüksek yağ içerikli diyet ve obezite üzerine etkileri (Delzenne ve ark'dan., 2011)

2.4. D Vitamini

2.4.1. D Vitamininin Genel Özellikleri ve Metabolizması

Yağda çözünen steroid yapılı bir hormon olarak nitelendirilen D vitamini ilk olarak Glisson tarafından rikets ile ilişkilendirilmiştir. D3 vitamini (kolekalsiferol) ve D2 vitamini (ergokalsiferol) olmak üzere D vitamininin iki formu bulunmaktadır. Kolekalsiferol; güneş ışınları ya da ultraviyole ışınlarla maruz kalma sonucunda deride 7-dehidrokolesterolden üretilir veya supleman olarak ya da zenginleştirilmiş besinlerin doğal formlarından elde edilirken, ergokalsiferol bitkisel kaynaklı besinlerde bulunmakta olup UV ışınların varlığında üretilmektedir. Kolekalsiferol karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi tarafından 25-hidroksivitamin D3 (25(OH)D)'e dönüşmekte ve daha sonra böbreklerde 25(OH)D'nin 1,25-dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)₂D)'e hidroksilasyonu gerçekleşmektedir. 1,25(OH)₂D, D vitaminin fizyolojik olarak aktif formu olup, 1,25(OH)₂D'nin sentezi, parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenmektedir. Aktif metabolit olan 1,25(OH)₂D hücre içine girerek VDR'ne bağlanmaktadır. Bu kompleks ise osteokalsin, kalsiyum bağlayıcı protein ya da 24-hidroksilaz oluşumunu sağlayan sorumlu gen üzerindeki D vitamininden sorumlu elemente bağlanmaktadır. Bu şekilde D vitamininin temel işlevi olan intestinal hücrelerden aktif transport ile kalsiyum Emilimi sağlanmaktadır (Lips, 2006; Chowdhury ve ark., 2014).

Diyetle alınan D vitaminindeki yetersizlik, emilim bozukluğu ile ilgili hastalıklar, koyu ten rengine sahip olmak, artan yaş, gastrik baypas öyküsü, kapalı kıyafetlerin giyilmesinden dolayı güneş ışınlarından yararlanamama, yüksek enlem bölgelerinde yaşamak gibi birçok faktör D vitamini yetersizliğine sebep olabilmektedir. D vitamini yetersizliği serum 25(OH)D düzeyi ile belirlenmekte olup, serum 25(OH)D düzeyinin 20 ng/ml veya 50nmol/L değerinin altında olması eksiklik, 20-30 ng/ml aralığı yetersizlik, 30 ng/ml ve üzeri normal, 150 ng/ml ve üzeri ise intoksikasyon olarak değerlendirilmektedir (Lefevre, 2015; Holick, 2007).

2.4.2. D Vitamini Reseptörü

VDR steroid reseptör ailesine ait olup, birçok hücre tarafından eksprese edilen bir reseptördür. VDR'nin ekspresyonu ve nükleer aktivasyonu D vitamininin biyolojik etkilerini gösterebilmesi için gereklidir. Ligandla bağlanmasıyla VDR'de oluşan yapısal değişiklik sonucunda heterodimerasyon ile retinoid X reseptör (RXR) meydana gelmektedir. 1,25(OH)₂D bu kompleks yapıya bağlandığında ise aktif Ligand Bağlama Alanı (LBD) şekillenmekte ve bu kompleks yağda çözünen bir hormon olarak hücre membranına geçiş yapmaktadır. Bu reseptör aktive olduğunda hücreler arası siklik adenosin monofosfatta ve protein kinazda artış ile MAP-kinaz yolunun da aktivasyonunu içeren bir dizi reaksiyon gerçekleşmektedir. Aktivasyon için asıl ana yolak ise; LBD'nin VDR'ne bağlanması sırasındaki spesifik bölgede zincir finger proteinlerinin bu bağlanmaya yardımcı olarak, D vitamininden sorumlu elementi (VDRE) aktive etmesidir. Bütün bu yolaklar nükleus içerisinde belirli genlerin transkripsiyonunu regüle etmektedir. Ayrıca VDR aktivasyonu ile normal işlev gösteren hücrelerin farklılaşmasının uyarılması ve proliferasyonu, invazyonu ve angiogenezi ile apoptoz genlerinin ekspresyonunun düzenlenmesi olayları gerçekleşmektedir. (Galea ve Blundell, 2011).

VDR, memelilerde, kuşlarda, amfibilerde ve kalsifiye bir iskelete sahip balıklarda yüksek derecede yapısalılık, ligand bağlama özelliği ve işlevsellikte bulunmaktadır. VDR geni insanlarda kromozom 12q13.11 bölgesinde bulunmakta olup bir VDR transkriptinin, VDR proteinini kodlayan 427 aminoasitli sahip olduğu ve moleküler ağırlığının 50 kilodalton (kD) olduğu belirtilmiştir. VDR'nin FokI, BsmI, ApaI ve TaqI olmak üzere 4 ayrı polimorfizmi tanımlanmıştır (Bouillon ve ark., 2008). Ayrıca VDR intestinal mukozadan da eksprese edilmekte olup hücre proliferasyonu,

farklılaşması ve apoptozun indüksiyonunun düzenlenmesinde önemli görevlere sahiptir (Adams ve Hewison, 2008).

2.4.3. D Vitamininin Hastalıklarla İlişkisi

D vitamini eksikliğinde genellikle karşılaşılan klinik tablo kemik hastalıklarından raşitizm ve osteomalazidir. Raşitizm, büyüme çağında görülmekte olup kemiklerin yetersiz mineralizasyonu ile karakterize olan D vitamini eksikliği durumudur. Osteomalazi ise yetişkinlerde görülen osteoblastlar tarafından oluşturulan kemik mineralizasyonu ile karakterize olan D vitamini eksikliği durumudur. D vitamini eksikliği hipokalsemi, sekonder hiperparatroidizm, iskelet ve mineral mekanizmasında sorunlara yol açarak kemik hastalıkları oluşum riskini arttırmaktadır (Okazaki ve ark., 2017; Jones ve ark., 2018).

D vitamini kemik hastalıkları dışında kalp hastalıkları, diyabet, bazı kanser türleri, multiple sklerozis, enfeksiyon hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların mekanizmasında da rol oynamaktadır (Kiani, 2015).

D vitamini makrofajları uyarma yoluyla, amiloid plakların fagositik klirensinde artış sağlayarak ve primer kortikal nöronlarda amiloid kaynaklı sitotoksiste ve apoptozu azaltarak nörolojik hastalıkların mekanizmasında yer almaktadır. D vitamini eksikliği durumunda beyin atrofinin yanında vasküler disfonksiyonlar ve iskemik infemeler meydana gelebilmektedir (Littlejohns ve ark., 2014). D vitamini kalsiyum metabolizmasından bağımsız olarak renin salınımını düzenlemekte ve VDR aracılığıyla kalsitriol, renin transkripsiyonunun baskılanmasında rol oynamaktadır. Ayrıca D vitamini; prostaglandin ve siklooksijenaz yollarının inhibisyonu, anti-inflamatuar sitokinlerin regülasyonu, adhezyon moleküllerinin sitokin kaynaklı ekspresyonunun azalması, matriks metalloproteinaz-9'un azaltılması gibi birçok yolda yer alarak inflamasyonu baskılamaktadır. Diğer yandan, D vitamini, eksiklik durumunda renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktive olmasından dolayı hipertansiyon ile, endotel disfonksiyonu ve plak oluşumu sebebiyle de aterosklerozis ile ilişkilendirilmektedir (Mozos ve Marginean, 2015). Ayrıca yapılan çalışmalarda D vitamininin troid hastalıkları, insülin direnci, alkolik olmayan karaciğer hastalığı ve inflamatuvar bağırsak hastalığı mekanizmasında yer aldığı belirtilmiştir (Del ve ark., 2015; D'Aurizio ve ark., 2015; Bril ve ark., 2015).

2.4.4. D Vitamini ve Obezite

D vitamini eksikliğinin oluşumunu tetiklediği hastalıklardan bir diğeri de obezite olup, obezite ve D vitamini ilişkisini açıklayan çeşitli mekanizmalar bulunmaktadır. 1,25(OH)₂D'nin fazla olması durumunda 25(OH)D yapımının kısıtlanması olup obez bireylerde artmış 1,25(OH)₂D konsantrasyonlarına bağlı olarak 25(OH)D yapımında azalmaların olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda adipoz doku 1- α hidroksilaz gibi 25(OH)D yapımından sorumlu enzimlerin yapımının daha az eksprese edilmesine neden olabilmektedir. Adipoz doku, 25(OH)D'nin adipoz dokuda tutulmasını indüklemekte ve biyoyararlanımını azaltmaktadır. Ayrıca hipovitaminozis D obez bireylerde bariatrik cerrahi sonrasında malabsorpsiyonlardan dolayı sıklıkla karşılaşılan bir tablodur. Sedanter yaşamlarından dolayı güneşten yararlanamamanın da obez bireylerde D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu dűřünülmektedir (Vanlint, 2013). Genetik faktörler de obezite ve D vitamini ilişkisinde önemli faktör olup, VDR geninde meydana gelen polimorfizm veya mutasyonlar obezite oluşumuna neden olabilmektedir (Pelczyńska ve ark., 2016).

D vitamini eksikliği prevalansı obez bireylerde % 35 daha fazla tespit edilirken hafif şişman bireylerde % 24 oranında daha fazla tespit edilmiştir (Pereira Santos ve ark., 2015). Obez bireylerde D vitamini ve kardiyometabolik hastalık riski arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada bireylerin BKİ, bel çevresi, vücut yađ yüzdesi, insülin direnci değerleri ve leptin ile D vitamini değerleri arasında negatif bir ilişki tespit edilmiştir (Stokić ve ark., 2017). Obez ocuklarla yapılan çalışmalarda ise obezite durumunda D vitamini eksikliği varlığı tespit edilmiştir (Olson ve ark., 2012; Turer ve ark., 2013). Ayrıca D vitamini eksikliği saptanan obez çocukların normal çocuklara kıyasla daha fazla metabolik riske sahip olduğu; dűřük 25(OH)D seviyelerine bozulmuş glukoz metabolizması ve artmış HOMA-IR seviyeleri, dislipidemi, bozulmuş açlık glukozu, dűřük plazma adiponektin seviyeleri, artmış kan basıncı, azalmış HDL seviyeleri ve hızlanmış aterosklerozis tablosunun eşlik ettiği belirlenmiştir (Alaklabi ve Alsharairi, 2018).

2.4.5. D Vitamini ve İnflamasyon

D vitamininin inflamasyon üzerindeki etkileri çeřitli mekanizmalar üzerinden gerçekleřtirmektedir. D vitamininin kalsiyum dengesinin dűzenlenmesindeki etkisine ek olarak immünomodilasyon üzerinde de rollerinin olduđu belirlenmiřtir. D vitamini

doğrudan veya dolaylı olarak proliferasyon, farklılaşma ve immün hücrelerin fonksiyonunun düzenlenmesinde görev almaktadır. Ayrıca D vitamini lenfoid organların etrafında toplanarak istenmeyen sistemik olayları indüklemeyen otokrin ve/veya parakrin etkilerin uygulanmasını sağlamaktadır. Aktive edilmiş T ve B hücreleri, makrofajlar ve bazı dentrik hücreler; 25(OH)D'nin 1,25(OH)₂D'ye dönüşümünü gerçekleştirerek D vitamininin aktifleşmesini sağlamakta ve bu şekilde parakrin etki göstermektedirler (Guillot ve ark., 2010).

D vitamini aynı zamanda VDR aktivitesi vasıtasıyla sitokinler gibi immünite ile ilişkili genlerin modülasyonunda görev almaktadır. VDR çok sayıda sinyal yollarıyla etkileşime giren ve transkripsiyon yoluyla inflamatuvar yanıtı düzenleyen bir nükleer transkripsiyon faktör olmakla birlikte; yakın zamanda genom taramaları kullanılarak immün hücreler ve kolorektal kanser hücreleri üzerinde 10.000 yeni VDR bağlama bölgesi ve VDR'nin hedef bölgesinde olan birçok sitokin, sitokin reseptörleri, immünite ile ilişkili genleri tespit edilmiştir. D vitamini suplementasyonu aynı zamanda monositler ve makrofajlar üzerinde eksprese edilen yüzey antijenini kodlayan genlerden CD14 ve nükleer faktör- κ B (NF- κ B) inhibisyonuna neden olan NFKBIA ekspresyonunu değiştirerek immün yanıtı cevapta değişiklik meydana getirmektedir. Serum 25(OH)D seviyeleri dolaşımdaki proinflamatuvar sitokin seviyeleri ile negatif ilişkili olup, D vitamini suplementasyonu ve zenginleştirilmesi serum proinflamatuvar belirteç seviyelerinin azalmasını sağlamaktadır. D vitamini metabolizmasındaki bireysel genetik varyasyonlar da D vitamininin etkinliğinde ve dolayısıyla inflamatuvar yanıtı cevapta değişikliklere sebep olabilmektedir (Lucas ve ark., 2014; Batai ve ark., 2016).

D vitamini doğal ve sonradan kazanılmış bağışıklık üzerinde düzenleyici etkileri sebebiyle astım, ateroskleroz, T2DM, otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalıkta rol oynamaktadır. 25(OH)D seviyelerinin 30 ng/ml altına düşmesiyle astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan bireylerde üst solunum yolu enfeksiyonları, 20 ng/ml altına düşmesiyle ise kardiyovasküler hastalıkların oluşum riski artış göstermektedir (Yin ve Agrawal, 2014).

2.4.6. D Vitamini ve Mikrobiyota

Mikrobiyom, mikrobiyotanın genom ve genlerini ifade etmekte olup; insan vücudunda çeşitli bakteri, arkea ve ökaryotik mikroorganizmaların oluşturduğu farklı habitatları içeren karmaşık bir ekosistem mevcuttur. D vitamininin mikrobiyota

üzerindeki etkisi mikrobiyotanın değişimi ile dolaylı yoldan olabilmektedir. D vitamini intestinal immün sistemi ve mukozal bariyer fonksiyonu için büyük önem taşımakla birlikte genel olarak etkinliğini A vitamini işle nükleer reseptör heterodimerizasyonu yoluyla uygulamaktadır. Dolayısıyla kolonositlerde provitamin-karotenden retinoik asidin oluşumu mikrobiyota ve D vitamini desteği modüle edilebilmektedir. D vitaminin aktif formu 1,25(OH)₂D kolonositlerden oluşturulabilir ve yeterli kalsiyum alımı veya yetersiz D vitamini konsantrasyonlarının azalmış intestinal sentez sebebiyle inflamatuvar bağırsak hastalığı ve kolon kanseri oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Biesalski, 2016). Ayrıca VDR eksikliğinde intestinal sistemin T hücrelerinde ve patojenik olmayan bakterilerin inflamasyona yanıtında azalma meydana gelmektedir. Kolondaki kommensal bakteri kolonizasyonu VDR dağılımı ve ekspresyonunu etkilemekte ve intestinal VDR doğrudan bakteri kaynaklı NF-κB aktivasyonunun baskılanmasına neden olmaktadır (Ly ve ark., 2011).

D vitamini Crohn hastalığının gelişimiyle genetik olarak bağlantılı olan NOD2 de dahil olmak üzere çeşitli model tanıma reseptörlerinin ekspresyonu düzenleyerek mikrobiyotanın immün yanıtı üzerinde etkili olmaktadır. NOD2, bakteriyel peptidoglikanları tanıma yoluyla ve B-defensin ve katelisidin gibi birçok antimikrobiyal peptidin üretimini teşvik ederek patojen bakterilerin üremesini engellemektedir. D vitamini ise NOD2'nin promotor bölgesinde anahtar rol oynarken ve 1,25(OH)₂D insan monositlerinde NOD2 ekspresyonunu indüklemektedir. Ayrıca D vitamini eksikliği ile anjiyogenin-4 mRNA ve protein ekspresyonunda azalmalar meydana gelmektedir (Cantorna ve ark., 2014).

D vitamini eksikliği ile doğan farelerin sonraki yaşamlarında *Bacteroidetes* ve *Prevotella* suşlarının az sayıda seyrettiği saptanmıştır (Jahani ve ark., 2014). VDR eksikliği olan fareler üzerinde yapılan bir çalışmada *Firmicutes* filumlarında azalma, *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* sayılarında artış belirlenirken (Ooi ve ark., 2013), *Eubacterium* ve *Salmonella* türlerinin sayılarında değişikliklerin olduğu belirlenmiştir (Chen ve ark., 2015). Ayrıca VDR eksikliği olan farelerde disbiyozis tablosunun görülmesinin yanı sıra *Lactobacillus*, *Alistipes* ve *Odoribacter* türlerinin eksiliği, *Clostridium*, *Bacteroidetes* ve *Eggerthella* türlerinin fazlalığı görülmekte olup intestinal mikrobiyotanın kanser ve diğer hastalıklara karşı detoksifikasyon, inflamatuvar etkileri gibi önemli mekanizmalarda değişimlerin olduğu tespit edilmiştir (Jin ve ark., 2015).

1,25(OH)₂D ile tedavi edilen farelerde *Citrobacter rodentium* türlerinin kolonda artış gösterdiği ve dalakta T yardımcı hücreleri 17 (TH17)yanıtının baskıladığı olduğu belirlenmiştir (Ryz ve ark., 2012). Ayrıca bir başka çalışmada D vitamininden eksik bir diyetle beslenme sonucunda intestinal bariyer disfonksiyonu, disbiyozis ve inflamasyonun durumunun olduğu belirlenmiştir (Assa ve ark., 2015).



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Çalışmanın Genel Planı

Deneyel olarak yüksek yağ içerikli (%60) diyet uygulaması ile oluşturulmuş obez hayvan modellerinde, probiyotik ve probiyotik ile birlikte uygulanan D Vitamini takviyesinin; obezite, mikrobiyota bileşimi, VDR düzeyi ve inflamasyon üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yürütülen bu çalışmada, deney hayvan gruplarının oluşturulması amacıyla ağırlıkları 300-350 g arasında değişen, 4-6 aylık 32 adet erkek wistar türü rat kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan ratlar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiş ve araştırmanın hayvanlar ile ilgili basamakları bu merkezde gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun 28.12.2016/13 tarih ve sayılı "Etik Kurul Onayı" Ek 1'de verilmiştir.

Deney gruplarındaki hayvan sayısının (tekrar sayısının) tespitinde kullanılan istatistiksel yöntemin belirlenmesinde serum adiponektin düzeyi üzerinden örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır. Önemli fark 0.55, standart sapma 0.35 ve test gücü 0.80 olacak şekilde % 95 güven seviyesi ile kullanılması gereken en az örneklem sayısı grup başına 6 rat olarak belirlenmiştir (Desmarchelier ve ark., 2013). Hayvan gruplarının oluşturulması aşamasında, deney esnasında oluşabilecek hayvan kayıp riski göz önünde bulundurularak, 3R (Reduction, Refinement, Replacement) kurallarına uygunluğu açısından grupların 8'er rattan oluşturulması uygun görülmüştür.

Deney hayvanı grupları, her biri 8 adet rattan oluşan 4 farklı grup şeklinde oluşturulmuştur. Birinci grup (Grup 1) standart diyetle beslenen kontrol grubu, ikinci grup (Grup 2) yüksek yağ içerikli (% 60 yağ) diyet ile beslenen obez kontrol grubu, üçüncü grup (Grup 3) yüksek yağ içerikli diyet (% 60 yağ) ile birlikte probiyotik (Solgar® , Advanced Multi Billion Dophilus™) takviyesi verilen obez çalışma grubu ve dördüncü grup (Grup 4) yüksek yağ içerikli diyet (% 60 yağ) ile birlikte probiyotik ve D vitamini takviyesi verilen obez çalışma grubu olarak tasarlanmıştır.

3.2. Metot

3.2.1. Obez Deney Hayvanı Modelinin Oluşturulması

Çalışma süresince tüm ratlar *ad-libitum* biçimde taze içme suyu ve kuru yemle (rat başına 20-25 gr/gün olacak şekilde) standart koşullarda (ısı, nem, ışık ve havalandırma gibi) beslenmiştir. Ratlar; otomatik ışıklandırma düzeneği ile 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde aydınlatma sağlanarak doğal gece-gündüz siklusları korunup, 22-24°C sıcaklık ve % 51 nem bulunan ortamda bulundurulmuştur.

Grup 1: Sağlıklı Kontrol Grubu; tüm çalışma boyunca (16 hafta) herhangi bir ilave yapılmaksızın standart yem ile beslenmişlerdir.

Grup 2: Obez Kontrol Grubu; çalışma başlangıcında 8 hafta, % 60 yağ içeren yüksek yağ içerikli diyetle beslenerek obez rat modeli oluşturulmuştur. 8 haftadan sonra, obezitenin devamlılığı için ratlar yüksek yağ içeren yem ile beslenmeye devam edilmiştir.

Grup 3: Obez + Probiyotik Grubu; çalışma başlangıcında 8 hafta, % 60 yağ içeren yüksek yağ içerikli diyetle beslenerek obez rat modeli oluşturulmuştur. Yüksek yağ içerikli diyetlerine ek olarak 8 hafta boyunca oral gavaj yoluyla probiyotik takviyesi yapılmıştır.

Grup 4: Obez + Probiyotik + D Vitamini Grubu; çalışma başlangıcında 8 hafta, % 60 yağ içeren yüksek yağ içerikli diyetle beslenerek obez rat modeli oluşturulmuştur. Yüksek yağ içerikli diyetlerine ek olarak 8 hafta boyunca oral gavaj yoluyla probiyotik ve subkutan enjeksiyon yoluyla D vitamini takviyesi verilmiştir.

3.2.2. Ratların Beslenmesi ve Kullanılan Besin Destekleri

Çalışma gruplarında kullanılmış olan % 60 yağ içeren yüksek yağ içerikli diyetin içeriği, literatür bilgisi ve bilimsel deneyimlerden yararlanılarak; 100g standart kontrol yemine 15 g tereyağ eklenmesiyle oluşturulmuştur (Woods ve ark., 2002; Lam ve ark., 2012; Neyrinck ve ark., 2017). Uygun oranda tereyağı eritilerek standart pelletlere eklenmiş ve karıştırılarak yağı çekmesi sağlanmıştır. Yemler hazırlandıktan sonra geniş levhalar üzerine serilerek soğumaya bırakılmıştır. Çalışma süresince ratların beslendiği standart yem içeriği ve yüksek yağ içerikli diyetin içeriği Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Standart yem içeriği ile % 60 yağ içeren yüksek yağ içerikli diyetin içeriği

Temel Besin Maddeleri (g/100 gr)	Enerji Dağılımı (%) (Standart Yem)	Enerji Dağılımı (%) (Yüksek Yağ İçerikli Yem)
Kuru madde: 88		
Ham protein: 24	Karbonhidrat: %16	+ 15 g tereyağ
Ham selüloz: 7	Protein: %54	Karbonhidrat: %8,9
Ham kül: 8	Yağ: %30	Protein: %30,7
Ham yağ: 6		Yağ: %60,4
Tuz: 1		
Toplam Enerji	178 kcal/100 g	313 kcal/100 g

Probiyotik Takviyesi

Deneysel olarak obez rat modeli oluşturulduktan sonraki 8 hafta süresince ratlar yüksek yağ içerikli diyet ve içme suyu ile beslenmiştir. İkinci 8 haftadan itibaren Grup 3 (obez+probiyotik grubu) ve Grup 4'teki (obez+probiyotik+D vitamini grubu) ratlara oral gavaj yolu ile her uygulamada son konsantrasyon 2.4×10^9 cfu/mL/gün canlı bakteri içerecek şekilde probiyotik takviyesi (Solgar[®], Advanced Multi Billion Dophilus[™]) uygulanmıştır. Probiyotik takviyesi için oluşturulan çözelti, son konsantrasyon 2.4×10^9 cfu/mL/gün olacak şekilde 300µL steril distile su içerisinde çözdürülerek hazırlanmıştır (Bagarolli ve ark., 2017).

Probiyotik takviyesi *Lactobacillus acidophilus*, *Bacillus lactis*, *Lactobacillus paracasei* ve *Lactobacillus rhamnosus* probiyotik bakteri suşlarını içermektedir.

Probiyotik ve D Vitamini Takviyesi

Çalışmanın ilk 8 haftasını takiben Grup 4'teki ratlara (obez+probiyotik+D Vitamini Grubu) uygulanan D vitamini takviyesi, 5000 IU/kg/rat konsantrasyonu sağlamak amacıyla, 3000 IU/ml D vitamini solüsyonundan haftada 2 kez 0,5 ml/rat subkutan enjeksiyon yolu ile verilmiştir (Choi ve ark., 2013). Ayrıca her uygulamada son konsantrasyon 2.4×10^9 cfu/mL/gün canlı bakteri içerecek şekilde günlük diyetine ek olarak probiyotik takviyesi uygulanmıştır (Bagarolli ve ark., 2017).

3.2.3. Vücut Ağırlıkları ve Boy Uzunluklarının Belirlenmesi

Tüm gruplarda yer alan ratlar çalışmanın başlangıcından itibaren boy uzunlukları ve her hafta tartılarak vücut ağırlıkları belirlenmiştir. Deneysel olarak obez rat modeli oluşturulduktan sonra obezite durumunun değerlendirilmesi için ratların vücut ağırlığı ve nazo-anal boy uzunluğu ölçümleri ile hesaplanan Vücut Kütle İndeksi (VKİ= Vücut ağırlığı (g)/boy uzunluğu (cm²)) değerinden faydalanılmıştır. VKİ 0.45-0.68 g/cm² normal aralık olarak belirlenmiş, VKİ > 0.68 g/cm² obez olarak değerlendirilmiştir (Novelli ve ark., 2006).

3.2.4. Deney Protokolü: Numunelerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Tüm deney hayvanı gruplarında, 16 haftalık besleme sonrasında anestezik olarak 10 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer) subkutan olarak uygulanmıştır. Ratlar anestezisi altında supin pozisyonda yatırılarak tespit edilmiştir. Daha sonra hayvanlar dekapite edilerek biyokimyasal analizler için doğrudan alınabilecek maksimum miktarda kan alınmıştır. Kan örnekleri antikoagülan içermeyen biyokimya tüplerine alınarak 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlar eppendorf tüplere transfer edilmiş ve analiz yapılincaya kadar -80 °C'de muhafaza edilmiştir. Serum örneklerinde AKG ve açlık serum insülini seviyesi; inflamasyon göstergesi olarak preinflamatuvar belirteçlerden IL-6, IL-10, CRP ve TNF- α seviyeleri; obezite göstergesi olarak leptin seviyesi; lipid profilini belirlemek amacıyla trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL seviyeleri ile serum VDR seviyesi ticari olarak sağlanan kitler (Rel Assay Diagnostics[®], Turkey) ile ELISA (enzyme-linked immunosorbant assay) tekniği kullanılarak belirlenmiştir. İnsülin direnci; "HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance) = [(Açlık kan glukozu (mmol/L) x Açlık serum insülini (mIU/L))/22,5]" formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar ile obez ratlarda probiyotik ve D vitamini takviyesinin serum VDR, leptin, AKG, açlık serum insülin seviyeleri ile insülin direnci, lipid profili ve inflamatuvar belirteçler üzerine etkileri incelenmiştir.

Gaita Örneklerinin Toplanması

Gaita örnekleri özel bir kaşık yardımıyla steril plastik tüplere yerleştirilmiş ve örnekler -80°C'de dondurulmuştur. Donmuş örnekler laboratuvara buz kalıpları içerisinde nakledilmiştir.

Mikrobiyolojik İnceleme

Tüm gruplardaki ratlara ait gaita örneklerinin moleküler mikrobiyolojik incelemesi, aşağıdaki protokole uygun şekilde DNA ekstraksiyonu sonrası, quantitative real-time PCR (qRT-PCR) yöntemi ile yapılmıştır.

İntestinal İçerikten DNA Ekstraksiyonu

DNA ekstraksiyonu, ratlara ait fekal örneklerden ZymoBIOMICS DNA MİNİ KİT (Zymo Research, Irvine, CA) kullanılarak klavuzdaki talimatlara uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Ratlara ait fekal örneklerden DNA ekstraksiyonu için en fazla 200 mg feçes kullanılması önerilmiştir. Fekal örnekler öncelikle lizis tüpüne (ZymoBIOMICS™ Lysis Tube) konularak üzerine 750 µl lizis solüsyonundan eklenmiştir. Daha sonra homojenizasyonu sağlamak amacıyla 5 dakika boyunca yüksek hızda vortekslenip; 10,000 x g kuvvetinde 1 dakika boyunca santrifüjlenmiştir. Elde edilen süpernatant kısmının 400 µl si filtreli tüplere (ZymoSpin™ IV Spin Filter) transfer edilerek 8,000 x g kuvvetinde 1 dakika boyunca santrifüjlenmiştir. Altta toplama tüpüne 1200 µl DNA bağlayıcı solüsyon (ZymoBIOMICS™ DNA Binding Buffer) eklenerek yeni bir karışım oluşturulmuştur. Oluşan karışımdan 800 µl alınıp (ZymoSpin™ IIC-Z Column Tube) yeni filtreli toplama tüpüne aktarılarak 10,000 x g kuvvetinde 1 dakika boyunca santrifüjlenmiştir. Toplama tüpünde toplanan sıvı atılarak bu işlem bir kez daha tekrarlanmıştır. Yeni toplama tüpüne filtre aktarılarak 400 µl DNA yıkama solüsyonu 1 (ZymoBIOMICS™ DNA Wash Buffer 1) eklenip 10,000 x g kuvvetinde 1 dakika boyunca santrifüjlenmiştir. Toplama tüpünde kalan sıvı atılarak, filtre kısmına 700 µl DNA yıkama solüsyonu 2 (ZymoBIOMICS™ DNA Wash Buffer 2) eklenmiş ve 10,000 x g kuvvetinde 1 dakika boyunca santrifüjlenmiştir. Daha sonra 200 µl DNA yıkama solüsyonu 2 (ZymoBIOMICS™ DNA Wash Buffer 2) eklenip 10,000 x g kuvvetinde 1 dakika boyunca santrifüjlenmiştir. Filtre kısmı (ZymoSpin™ IIC-Z Column Tube) 1,5 ml lik temiz bir mikrosantrifüj tüpüne aktarılarak üzerine 100 µl DNase/RNase- Free su (ZymoBIOMICS™ DNase/RNase- Free Water) doğrudan eklenmiş ve 10,000 x g kuvvetinde 1 dakika boyunca santrifüjlenmiştir. Bu şekilde yıkanmış DNA elde edilmiştir. Diğer yandan (Zymo-Spin™ IV HRC Spin Filter) yeni filtreli tüplerin hazırlanma aşamasında, öncelikle boş olarak 8,000 x g kuvvetinde 3 dakika boyunca santrifüjlenmiştir. Toplama tüpünde kalan sıvı atılarak, 400 µl DNase/RNase- Free su eklenip 8,000 x g kuvvetinde 2 dakika boyunca

santrifüjlenmiştir. Son olarak filtre kısmı 1,5 ml lik temiz bir mikrosantrifüj tüpüne konularak elde edilmiş yıkanmış DNA eklenerek 8,000 x g kuvvetinde 1 dakika boyunca santrifüjlenmiştir.

16S rRNA Metagenomik Analiz

Bakteriyel 16S ribozomal RNA geninden hedeflenmiş sekans analizi, Quick-Quick-16S™ NGS Kütüphane Hazırlama Kiti (Zymo Research, Irvine, CA) kullanılarak yapılmıştır. Kullanılan bakteri 16S primerleri, 16S rRNA geninin V3-V4 bölgesinden amplifiye edilmiştir. Sekanslama kütüphanesi, yenilikçi bir kütüphane hazırlama işlemini sağlayan ve kimera oluşumunu engelleyen gerçek zamanlı qRT-PCR makinelerinde hazırlanmıştır. Nihai PCR ürünleri, qPCR floresan okumaları ile ölçülmüş ve eşit molariteye dayalı olarak birarada toplanmıştır. Son havuzlanmış kütüphane Select-a-Size DNA Clean & Concentrator™ ile temizlenip, daha sonra TapeStation® ve Qubit® ile ölçülmüştür. Son kütüphane, bir v3 reaktif kiti (600 döngü) ile Illumina® MiSeq™ üzerinde sekanslanmıştır. Sekanslama, >% 10 PhiX pik ile gerçekleştirilmiştir.

3.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma gruplarından elde edilen nicel veriler ortalamaları (\bar{X}) ve standart hataları (SE) hesaplanarak tablolaştırılmıştır. Grupların normallik dağılımları, Shapiro–Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Çalışmada normal dağılım gösteren parametreler one-way ANOVA ile (ikili karşılaştırmalar için post hoc Tukey testi ve Tamhane's T2 testi kullanılmıştır), normal dağılım göstermeyen parametreler Kruskal-Wallis varyans analizi ile (ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır) değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ değeri anlamlılık düzeyini ifade etmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Ratların Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Çalışmanın başlagıcında 32 ratla başlanan denemeler esnasında oluşan kayıplar nedeniyle, her grup için 6 adet ratın bulguları değerlendirilmiştir.

Grup 1 (n=6): Standart diyetle beslenen kontrol grubunu;

Grup 2 (n=6): Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen obez grubu (Obez Kontrol Grubu);

Grup 3 (n=6): Yüksek yağ içerikli diyet ile birlikte probiyotik takviyesi verilen obez çalışma grubu (Obez + Probiyotik Grubu);

Grup 4 (n=6): Yüksek yağ içerikli diyet ile birlikte probiyotik ve D vitamini takviyesi verilen obez çalışma grubunu (Obez + Probiyotik + D Vitamini Grubu) temsil etmektedir.

Çalışma kapsamında yer alan tüm ratların başlangıç ve deney sonundaki ağırlıkları, VKİ değerleri ile ağırlık değişimleri olmak üzere antropometrik ölçümleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

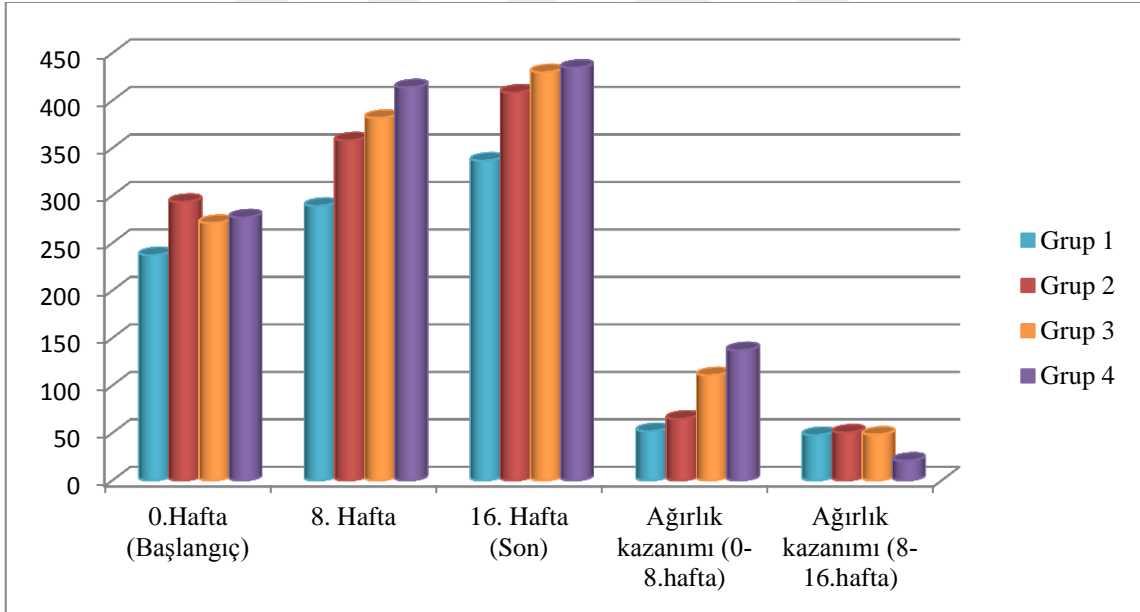
Tablo 4. Gruplara ait antropometrik ölçümler

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	<i>p</i>
	(n=6)	(n=6)	(n=6)	(n=6)	
	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	
Vücut Ağırlığı					
(g)					
0.Hafta	237,17±4,66	293,17±4,55 ^a	271,00±10,87	276,83±19,10	0,018*
(Başlangıç)					
8. Hafta	289,00±3,65	358,00±7,47 ^a	381,67±14,94	413,83±28,41	0,000*
16. Hafta	336,67±4,60	408,33±10,98 ^a	429,83±13,28	434,50±34,26	0,006*
(Son)					
Ağırlık kazanımı	51,83±4,13	64,83±3,78	110,67±21,14	137,00±33,52	0,023*
(0-8.hafta)	(%21,85)	(%22,17)	(40,84)	(%49,49)	
Ağırlık kazanımı	47,67±3,24	50,33±8,97	48,17±9,02	20,67±7,56	0,036*
(8-16.hafta)	(%16,49)	(%14,06)	(%12,62)	(%4,99)	
VKİ (g/cm²)					
0.Hafta	0,45±0,01	0,55±0,01 ^a	0,51±0,02	0,52±0,04	0,018*
(Başlangıç)					
8. Hafta	0,55±0,01	0,68±0,01 ^a	0,72±0,03	0,78±0,05	0,000*
16. Hafta (Son)	0,64±0,01	0,77±0,02 ^a	0,81±0,03	0,82±0,06	0,006*

^a = $p < 0,05$ (Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında), ^b = $p < 0,05$ (Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında), ^c = $p < 0,05$ (Grup 2 ile Grup 4 karşılaştırıldığında), ^d = $p < 0,05$ (Grup 3 ile Grup 4 karşılaştırıldığında) * = (Tüm gruplar karşılaştırıldığında)

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te yer alan ratların başlangıç ağırlıkları ortalamaları sırasıyla 237,17±4,66 g, 293,17±4,55 g, 271,00±10,87 g ve 276,83±19,10 g'dır. Tüm gruplar arasında başlangıç, 8. Hafta ve son haftadaki (16.hafta) ağırlıkları ile ağırlık kazanımı değişimleri ve VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p < 0,05$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te yer alan ratların ilk 8 hafta boyunca yüksek yağ içerikli diyet ile beslenmesi sonrasında, ağırlık ortalamaları sırasıyla 358,00±7,47 g, 381,67±14,94 g ve 413,83±28,41 g olarak saptanmış olup, Grup 2'nin Grup 1 ile yapılan ikili karşıştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p < 0,05$). Çalışma sonunda Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te yer alan ratların ağırlık ortalamaları sırasıyla 336,67±4,60 g, 408,33±10,98 g, 429,83±13,28 g ve 434,50±34,26 g olarak belirlenmiş olup, Grup 2'nin Grup 1 ile yapılan ikili karşıştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p < 0,05$). Grup

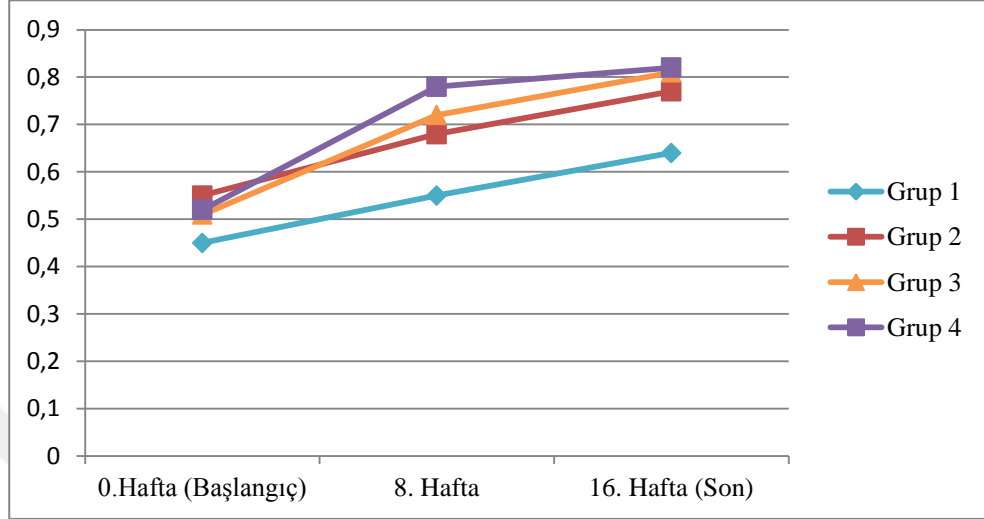
2'nin Grup 3 ve Grup 4 ile yapılan ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te yer alan ratların ilk 8 hafta süresince ortalama ağırlık kazanımları sırasıyla; $64,83\pm 3,78$ g, $110,67\pm 21,14$ g ve $137,00\pm 33,52$ g'dır. Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te yer alan ratların ilk 8 hafta süresince ortalama ağırlık kazanımı yüzdeleri sırasıyla; %22,17; % 40,84 ve % 49,49 olarak belirlenmiştir. Grup 2'deki ratların ikinci 8 hafta boyunca ortalama ağırlık kazanımı $50,33\pm 8,97$ g, Grup 3'teki ratların ikinci 8 hafta boyunca ortalama ağırlık kazanımı $48,17\pm 9,02$ g ve Grup 4'teki ratların ikinci 8 hafta boyunca ortalama ağırlık kazanımı $20,67\pm 7,56$ g olarak tespit edilmiştir. Grup 2, Grup 3 ve Grup 4'te yer alan ratların ikinci 8 hafta süresince ortalama ağırlık kazanımı yüzdeleri sırasıyla; %14,06; % 12,62 ve % 4,99 olarak saptanmıştır. İkinci 8 hafta süresindeki ağırlık kazanımı ile ilgili gruplarla yapılan ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p>0,05$). Çalışmada süresince ratların ağırlıkları ile ağırlık kazanımlarındaki değişimler Şekil 6'da gösterilmiştir.



Şekil 6. Çalışma süresince ratların ağırlıkları ile ağırlık kazanımı değişimleri

Çalışmada yer alan grupların ilk 8 hafta ile ikinci 8 hafta (16. hafta sonunda) beslenmeleri sonrasındaki ortalama VKİ değerleri sırasıyla: Grup 2'de $0,68\pm 0,01$ g/cm² den, $0,77\pm 0,02$ g/cm²'ye; Grup 3'te $0,72\pm 0,03$ g/cm² den, $0,81\pm 0,03$ g/cm²'ye; Grup 4'te $0,78\pm 0,05$ g/cm² den, $0,82\pm 0,06$ g/cm²'ye ulaştığı saptanmıştır. İlk

ve ikinci 8 hafta süresince Grup 2'nin Grup 1 ile yapılan ikili karşılaştırmalarında; istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). Çalışma süresince ratların VKİ değişimleri Şekil 7'de gösterilmiştir.



Şekil 7. Çalışmada yer alan ratların VKİ değişimleri (0-16.hafta)

Çalışma süresince Grup 2'nin VKİ değişiminin hızlı bir şekilde artış gösterdiği belirlenirken, Grup 3 ve Grup 4'teki ratların VKİ değişimlerinin sadece probiyotik takviyesi ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulamasından sonra azalarak artma eğiliminde olduğu tespit edilmiştir.

4.2. Biyokimyasal Parametrelere Ait Veriler

Çalışmada yüksek yağ içerikli diyet, probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini uygulamasının obez ratlara ait biyokimyasal parametreler üzerinde oluşturduğu değişimin değerlendirilmesi için serum örneklerinde AKG, insülin, lipid profili, inflamatuvar belirteçler, leptin ve VDR seviyeleri incelenmiştir.

Gruplara ait AKG ve insülin seviyeleri ile HOMA-IR değerleri Tablo 5'te özetlenmiştir.

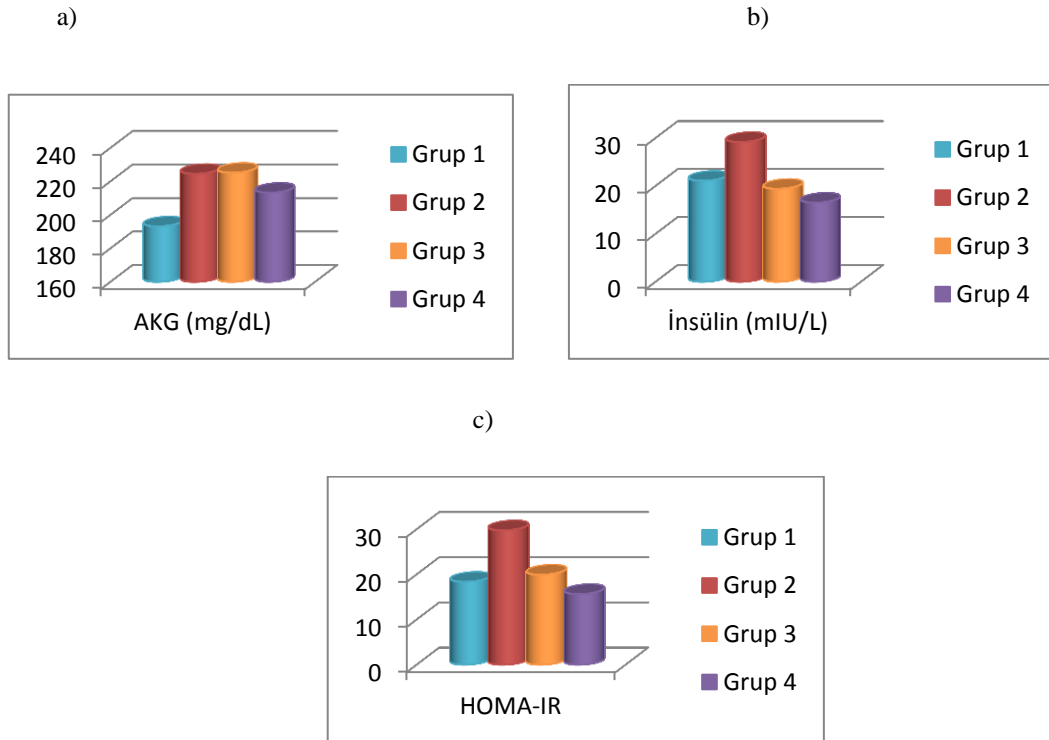
Tablo 5. Gruplara ait AKG, insülin ve HOMA-IR ortalama değerleri

Parametreler	Birim	Grup 1 (n=6)	Grup 2 (n=6)	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=6)
		$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$
AKG	mg/dL	193,18±4,73	224,53±10,65	225,22±13,88	213,33±11,01
İnsülin	mIU/L	21,10±2,97	29,19±4,82	19,41±2,46	16,54±3,36
HOMA-IR		18,36±2,92	29,76±5,63	19,95±3,50	15,65±3,00

^a= $p < 0,05$ (Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında), ^b= $p < 0,05$ (Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında), ^c= $p < 0,05$ (Grup 2 ile Grup 4 karşılaştırıldığında), ^d= $p < 0,05$ (Grup 3 ile Grup 4 karşılaştırıldığında)

AKG ortalama değerleri Grup 1’de 193,18±4,73 mg/dL, Grup 2’de 224,53±10,65 mg/dL, Grup 3’te 225,22±13,88 mg/dL, Grup 4’te 213,33±11,01 mg/dL olarak belirlenmiştir. Grupların ortalama insülin değerleri ise sırasıyla, 21,10±2,97 mIU/L, 29,19±4,82 mIU/L, 19,41±2,46 mIU/L, 16,54±3,36 mIU/L’dir. Çalışmadaki AKG ve insülin değerleri üzerinden hesaplanan HOMA-IR değerleri ortalamaları ise Grup 1’de 18,36±2,92, Grup 2’de 29,76±5,63, Grup 3’te 19,95±3,50 ve Grup 4’te 15,65±3,00 şeklinde belirlenmiştir. Gruplar arasında yapılan ikili karşıştırmalarda anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p > 0,05$).

Gruplara ait AKG, (Şekil 8a’da), insülin (Şekil 8b’de) ve HOMA-IR (Şekil 8c’de) seviyeleri değişimi gösterilmiştir.



Şekil 8a, 8b, 8c. Gruplara ait AKG, insülin ve HOMA-IR değerlerindeki değişimler

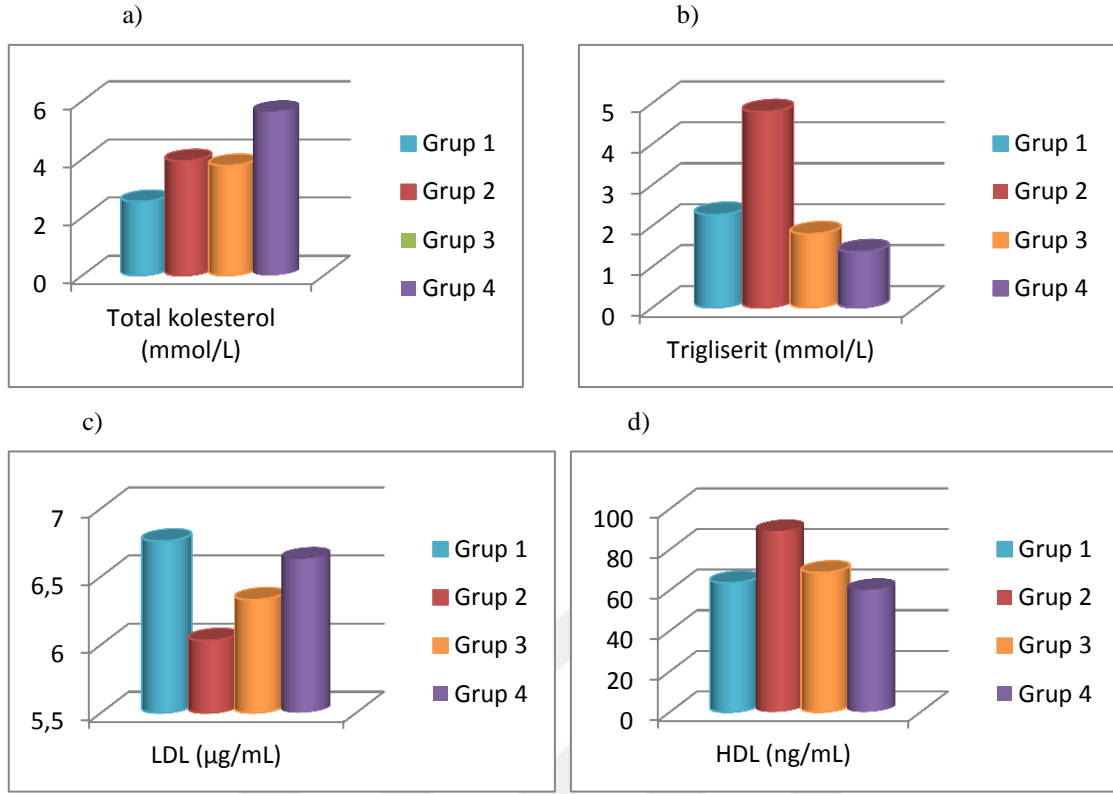
Çalışmada yer alan ratların lipid profillerine ait total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL değerleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Gruplara ait lipid profili ortalama değerleri

Parametreler	Birim	Grup 1 (n=6)	Grup 2 (n=6)	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=6)
		$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$
Total kolesterol	mmol/L	2,54±0,24	3,94±1,46	3,78±0,97	5,64±1,34
Trigliserid	mmol/L	2,27±0,24	4,78±1,73	1,80±0,17	1,36±0,18 ^c
LDL	µg/mL	6,76±0,52	6,03±0,72	6,33±0,20	6,63±0,26
HDL	ng/mL	63,53±14,54	89,10±17,21	68,64±6,27	60,13±13,29

^a = $p < 0,05$ (Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında), ^b = $p < 0,05$ (Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında),
^c = $p < 0,05$ (Grup 2 ile Grup 4 karşılaştırıldığında), ^d = $p < 0,05$ (Grup 3 ile Grup 4 karşılaştırıldığında)

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4’te total kolesterol seviyeleri ortalamaları sırasıyla, 2,54±0,24 mmol/L, 3,94±1,46 mmol/L, 3,78±0,97 mmol/L ve 5,64±1,34 mmol/L olarak; trigliserid seviyeleri ortalamaları sırasıyla, 2,27±0,24 mmol/L, 4,78±1,73 mmol/L, 1,80±0,17 mmol/L ve 1,36±0,18 mmol/L olarak; LDL seviyeleri ortalamaları sırasıyla, 6,76±0,52 µg/mL, 6,03±0,72 µg/mL, 6,33±0,20 µg/mL ve 6,63±0,26 µg/mL olarak; HDL seviyeleri ortalamaları sırasıyla, 63,53±14,54 ng/mL, 89,10±17,21 ng/mL, 68,64±6,27 ng/mL, ve 60,13±13,29 ng/mL olarak tespit edilmiştir. Trigliserid değerlerinde Grup 4 ile Grup 2 arasında yapılan ikili karşılaştırmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Çalışmada yer alan ratların lipid profiline ait parametrelerden total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL seviyelerindeki değişimler Şekil 9a, 9b, 9c, 9d’de özetlenmiştir.



Şekil 9a, 9b, 9c, 9d. Grublara ait total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL seviyelerindeki değişimler

Çalışmadaki ratların proinflatuar ve antiinflatuar belirteçlerden IL-6, IL-10, CRP ile TNF- α seviyelerine ait ortalama değerleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

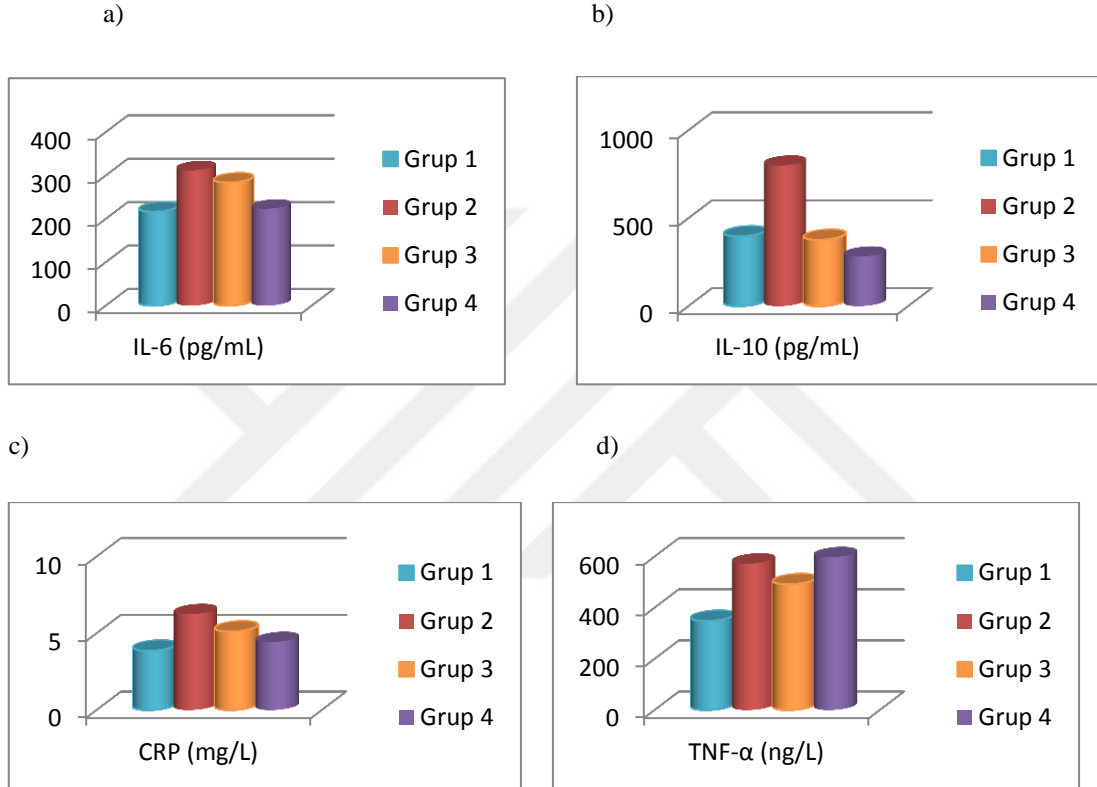
Tablo 7. Grublara ait proinflatuar ve antiinflatuar belirteçlerin ortalama değerleri

Parametreler	Birim	Grup 1 (n=6)	Grup 2 (n=6)	Grup 3 (n=6)	Grup 4 (n=6)
		$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$
IL-6	pg/mL	216,76 \pm 19,46	312,22 \pm 61,10	283,83 \pm 81,33	223,43 \pm 73,9
IL-10	pg/mL	397,31 \pm 66,88	800,32 \pm 290,56	377,59 \pm 31,49	282,31 \pm 45,97
CRP	mg/L	3,87 \pm 0,75	6,25 \pm 1,45	5,12 \pm 0,44	4,43 \pm 0,74
TNF- α	ng/L	348,7 \pm 148,52	572,83 \pm 120,58	491,99 \pm 72,99	597,71 \pm 12,19

^a = $p < 0,05$ (Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında), ^b = $p < 0,05$ (Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında), ^c = $p < 0,05$ (Grup 2 ile Grup 4 karşılaştırıldığında), ^d = $p < 0,05$ (Grup 3 ile Grup 4 karşılaştırıldığında)

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4’te IL-6 seviyeleri ortalamaları sırasıyla 216,76 \pm 19,46 pg/mL, 312,22 \pm 61,10 pg/mL, 283,83 \pm 81,33 pg/mL ve 223,43 \pm 73,9 pg/mL olarak; IL-10 seviyeleri ortalamaları sırasıyla 397,31 \pm 66,88 pg/mL, 800,32 \pm 290,56 pg/mL, 377,59 \pm 31,49 pg/mL ve 282,31 \pm 45,97 pg/mL olarak; CRP

seviyeleri ortalamaları sırasıyla $3,87 \pm 0,75$ mg/L, $6,25 \pm 1,45$ mg/L, $5,12 \pm 0,44$ mg/L ve $4,43 \pm 0,74$ mg/L olarak; TNF- α seviyeleri ortalamaları sırasıyla $348,7 \pm 148,52$ ng/L, $572,83 \pm 120,58$ ng/L, $491,99 \pm 72,99$ ng/L ve $597,71 \pm 12,19$ ng/L olarak saptanmıştır. Grupların ikili karşılaştırmalarında anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p > 0,05$). Çalışmada yer alan ratların proinflatuar ve antiinflatuar belirteçlerden IL-6, IL-10, CRP ile TNF- α seviyelerine ait değişimler Şekil 10a, 10b, 10c, 10d'de özetlenmiştir.



Şekil 10a, 10b, 10c, 10d. Gruplara ait IL-6, IL-10, CRP ile TNF- α seviyelerindeki değişimler

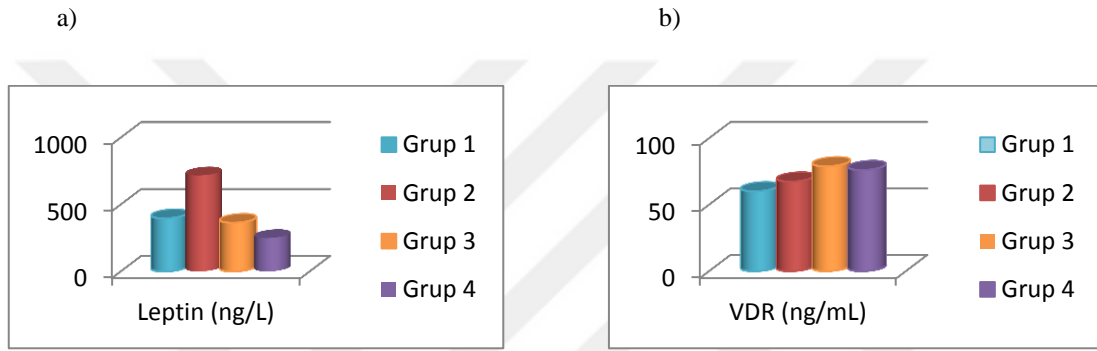
Gruplarda yer alan ratların leptin ve serum VDR seviyesi ortalama değerleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Leptin ve serum VDR seviyesi ortalama değerleri

Parametreler	Birim	Grup 1 (n=6) $\bar{X} \pm SE$	Grup 2 (n=6) $\bar{X} \pm SE$	Grup 3 (n=6) $\bar{X} \pm SE$	Grup 4 (n=6) $\bar{X} \pm SE$
Leptin	ng/L	397,10 \pm 60,73	717,53 \pm 222,19	363,68 \pm 46,41	249,82 \pm 36,26 ^c
VDR	ng/mL	60,10 \pm 4,38	67,44 \pm 7,23	78,90 \pm 9,66	76,10 \pm 10,10

^a = $p < 0,05$ (Grup 1 ile Grup 2 karşılaştırıldığında), ^b = $p < 0,05$ (Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında),
^c = $p < 0,05$ (Grup 2 ile Grup 4 karşılaştırıldığında), ^d = $p < 0,05$ (Grup 3 ile Grup 4 karşılaştırıldığında)

Gruplarda yer alan ratların ortalama leptin seviyeleri sırasıyla; $397,10 \pm 60,73$ ng/L, $717,53 \pm 222,19$ ng/L, $363,68 \pm 46,41$ ng/L ve $249,82 \pm 36,26$ ng/L olarak tespit edilmiştir. Grup 2 ve Grup 4 ile yapılan ikili karşılaştırması sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Gruplarda yer alan ratların ortalama serum VDR seviyeleri sırasıyla; $60,10 \pm 4,38$ ng/mL, $67,44 \pm 7,23$ ng/mL, $78,90 \pm 9,66$ ng/mL ve $76,10 \pm 10,10$ ng/mL olarak saptanmıştır. Grupların leptin ve serum VDR seviyeleri değişimi Şekil 11a ve 11b 'de özetlenmiştir.

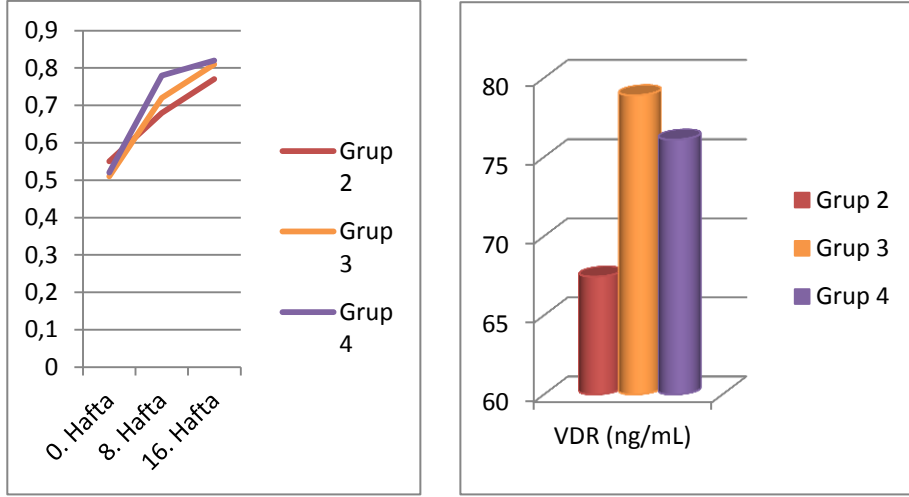


Şekil 11a, 11b. Gruplara ait leptin ve VDR seviyelerindeki değişimler

4.3. Obez Gruplarda Serum VDR Seviyelerinin Değerlendirilen Parametreler ile İlişkisi

Çalışmada yüksek yağ içerikli diyet, probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulamasının, obez ratlarda VKİ ve biyokimyasal parametrelerde oluşturduğu değişim ile serum VDR seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

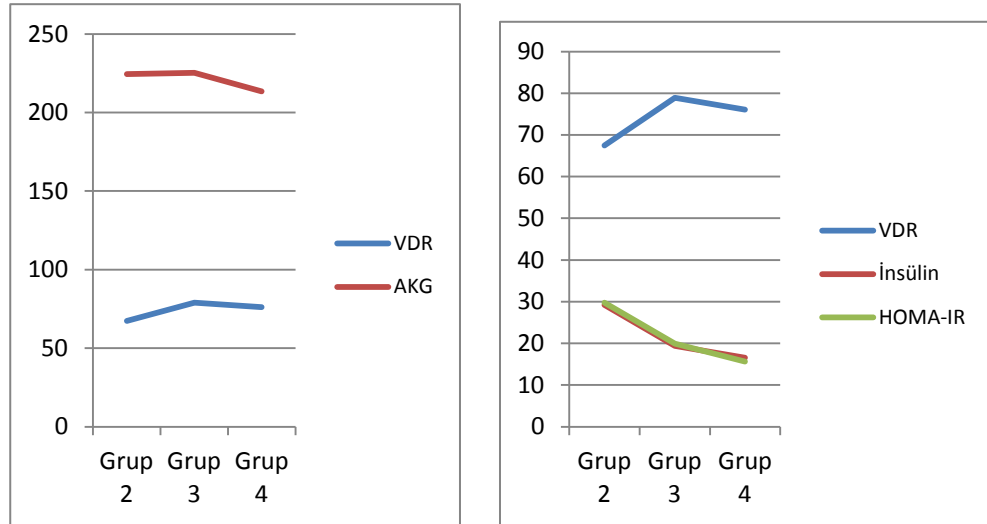
Çalışma kapsamında değerlendirilen obez ratlar ile probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi alan obez ratların, serum VDR seviyesi ile VKİ değişimleri arasındaki ilişki Şekil 12'de gösterilmiştir.



Şekil 12. Obez gruplarda VKİ değişimi ile serum VDR seviyelerindeki değişim

Grup 3 ve Grup 4'teki ratlarda probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinden sonra VKİ değerlerinin azalarak artma eğilimi göstermesinin yanında, VDR düzeylerinde artış tespit edilmiştir.

Çalışma kapsamında değerlendirilen obez ratlar ile probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi alan obez ratların, serum VDR seviyesi ile AKG, insülin ve HOMA-IR değişimleri arasındaki ilişki Şekil 13'te gösterilmiştir.

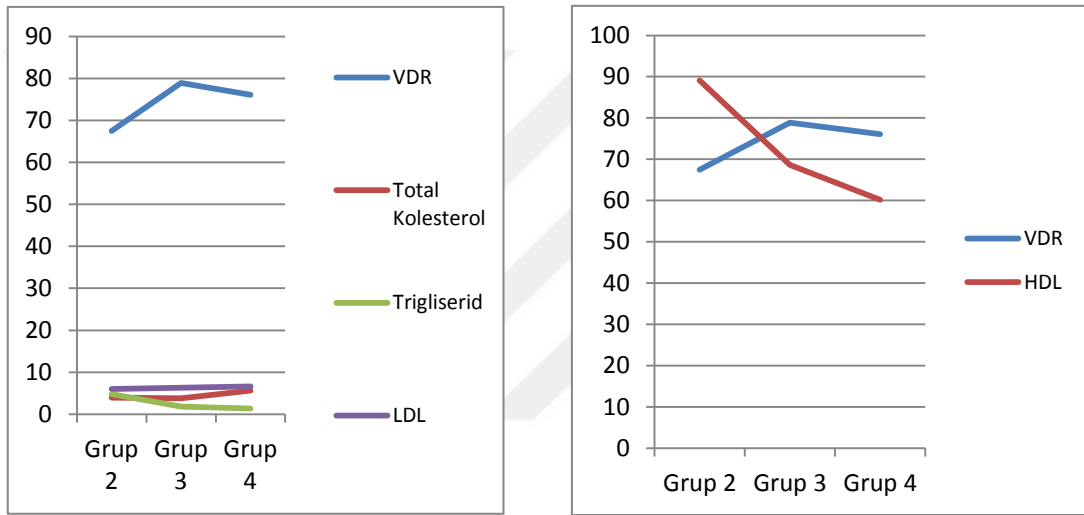


Şekil 13. Obez gruplarda serum VDR seviyeleri ile AKG, insülin ve HOMA-IR seviyeleri değişimi

Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla; probiyotik takviyesi uygulanan obez ratlarda, serum VDR seviyesinde artış meydana gelmesi ile birlikte

AKG seviyelerinde net bir etki saptanmazken, insülin ve HOMA-IR seviyelerinde azalma belirlenmiştir. Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla; probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan obez ratlarda, serum VDR seviyesinde artış meydana gelmesi ile birlikte AKG, insülin ve HOMA-IR seviyelerinde azalma tespit edilmiştir.

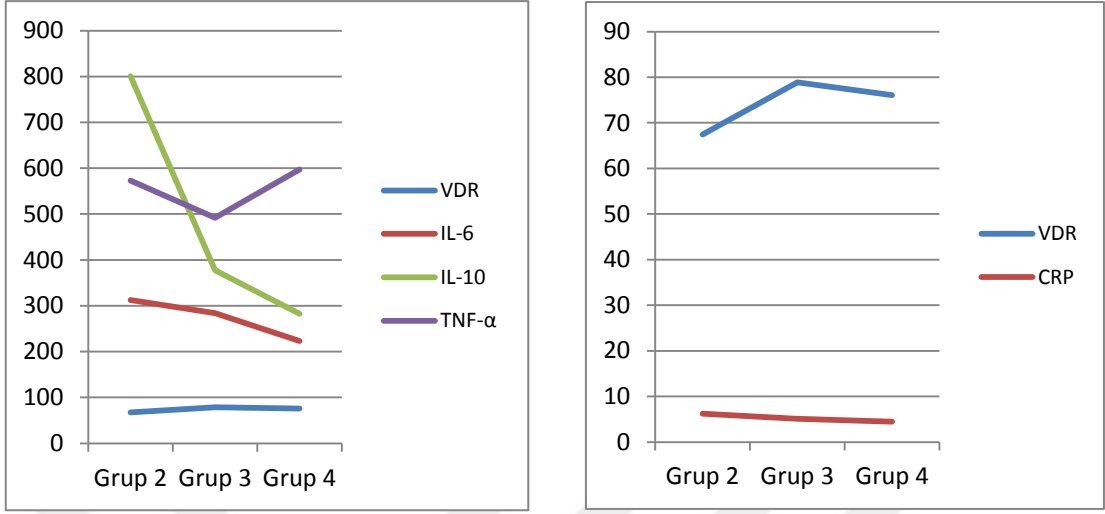
Çalışma kapsamında değerlendirilen obez ratlar ile probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi alan obez ratların, serum VDR seviyesi ile total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL seviyeleri değişimleri arasındaki ilişki Şekil 14’de gösterilmiştir.



Şekil 14. Obez gruplarda serum VDR seviyeleri ile total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL seviyeleri değişimi

Yüksek yağlı içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla; probiyotik takviyesi uygulanan obez ratlarda, serum VDR seviyesinde artış meydana gelmesi ile birlikte total kolesterol, trigliserid ve HDL seviyelerinde azalma belirlenirken LDL seviyelerinde artış saptanmıştır. Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla; probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan obez ratlarda, serum VDR seviyesinde artış meydana gelmesi ile birlikte trigliserid ve HDL seviyelerinde azalma belirlenirken, total kolesterol ve LDL seviyelerinde artış saptanmıştır.

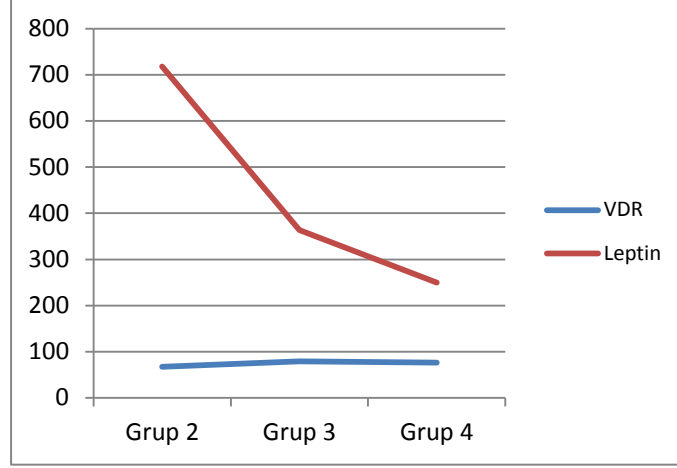
Çalışma kapsamında değerlendirilen obez ratlar ile probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi alan obez ratların, serum VDR seviyesi ile IL-6, IL-10, CRP ve TNF- α seviyeleri değişimleri arasındaki ilişki Şekil 15’te gösterilmiştir.



Şekil 15. Obez gruplarda serum VDR seviyeleri ile IL-6, IL-10, CRP ve TNF- α seviyeleri değişimi

Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla; probiyotik takviyesi uygulanan obez ratlarda, serum VDR seviyesinde artış meydana gelmesi ile birlikte IL-6, IL-10, CRP ve TNF- α seviyelerinde azalma saptanmıştır. Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla; probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan obez ratlarda, serum VDR seviyesinde artış meydana gelmesi ile birlikte IL-6, IL-10 ve CRP seviyelerinde azalma belirlenirken TNF- α seviyelerinde artış tespit edilmiştir.

Çalışma sonunda obez ratlar ile probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi alan obez ratların, serum VDR seviyesi ile leptin seviyeleri değişimleri arasındaki ilişki Şekil 16'da gösterilmiştir.



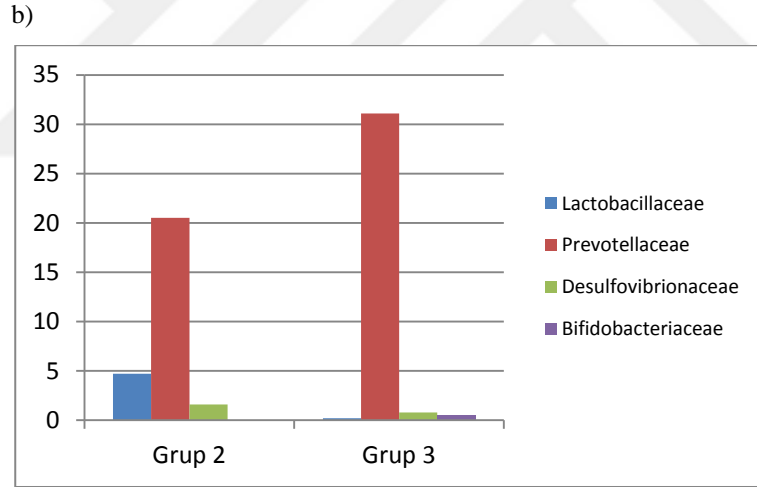
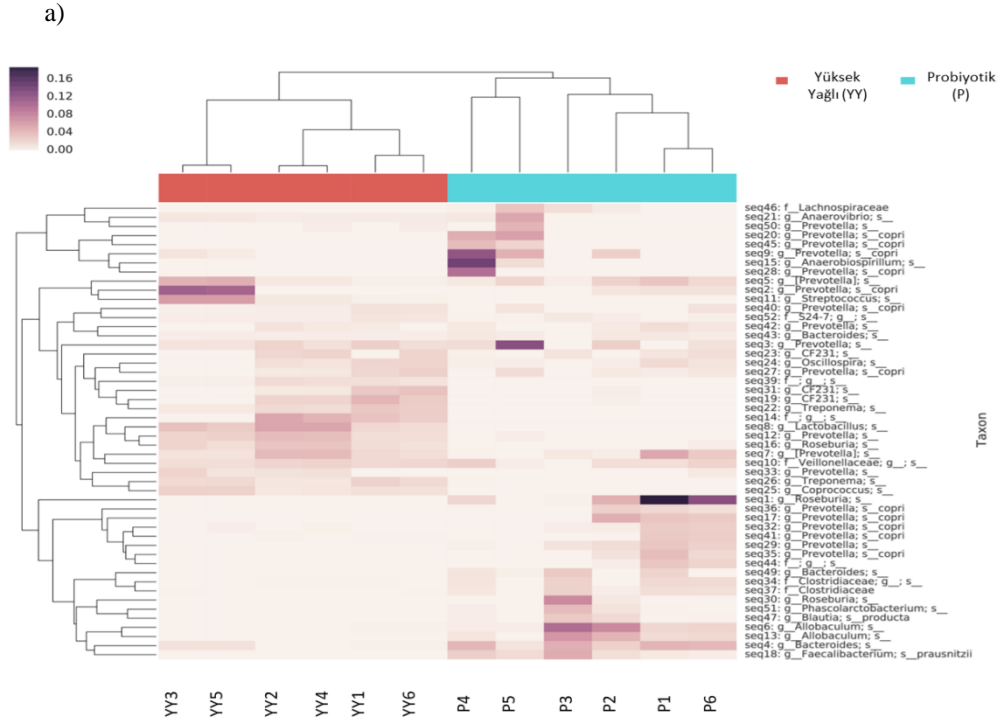
Şekil 16. Obez gruplarda serum VDR seviyeleri ile leptin seviyeleri değişimi

Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla; probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan obez ratlarda, serum VDR seviyesinde artış meydana gelmesi ile birlikte leptin seviyelerinde azalma belirlenmiştir.

4.4. İntestinal Mikrobiyotanın Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında yer alan kontrol grubu, yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen obez kontrol grubu, yüksek yağ içerikli diyetine probiyotik takviyesi yapılan grup ve yüksek yağ içerikli diyetine probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi yapılan gruplara ait intestinal mikrobiyota içerikleri değerlendirilmiştir.

Çalışmada yer alan Grup 2 ve Grup 3'e ait *Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae*, *Desulfovibrionaceae* ve *Bifidobacteriaceae* içerikleri Şekil 17a ve 17b'de gösterilmiştir.

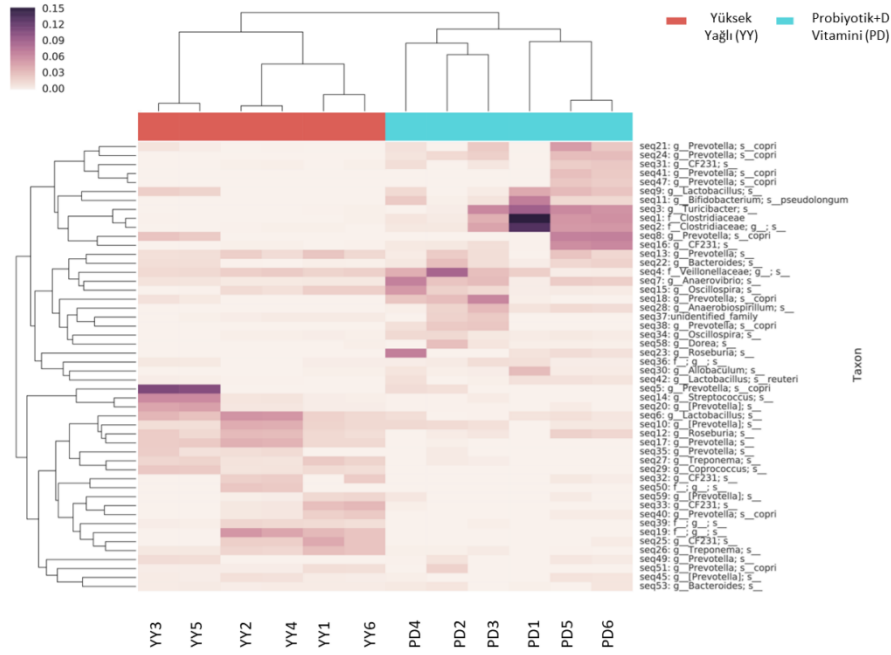


Şekil 17a, 17b. Grup 2 ve Grup 3'e ait *Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae*, *Desulfovibrionaceae* ve *Bifidobacteriaceae* yoğunlukları

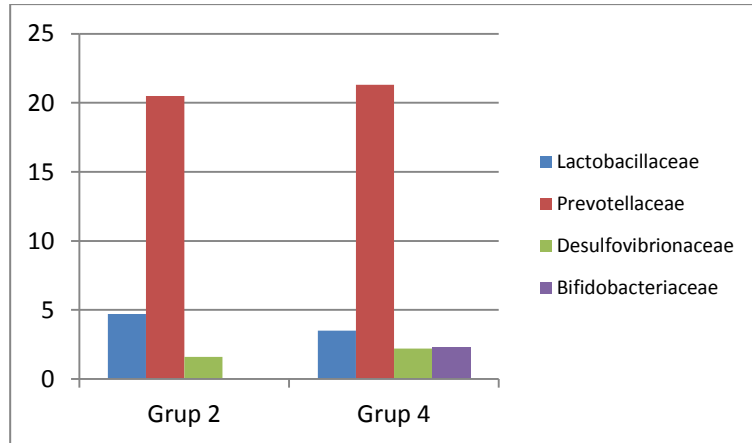
Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlara kıyasla; probiyotik takviyesi yapılan grupta *Lactobacillaceae* ve *Desulfovibrionaceae* yoğunluğunda azalma belirlenirken, *Prevotellaceae* ve *Bifidobacteriaceae* yoğunluklarında artış tespit edilmiştir.

Çalışmada yer alan Grup 2 ve Grup 4'e ait *Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae*, *Desulfovibrionaceae* ve *Bifidobacteriaceae* yoğunlukları Şekil 18a ve 18b'de gösterilmiştir.

a)



b)

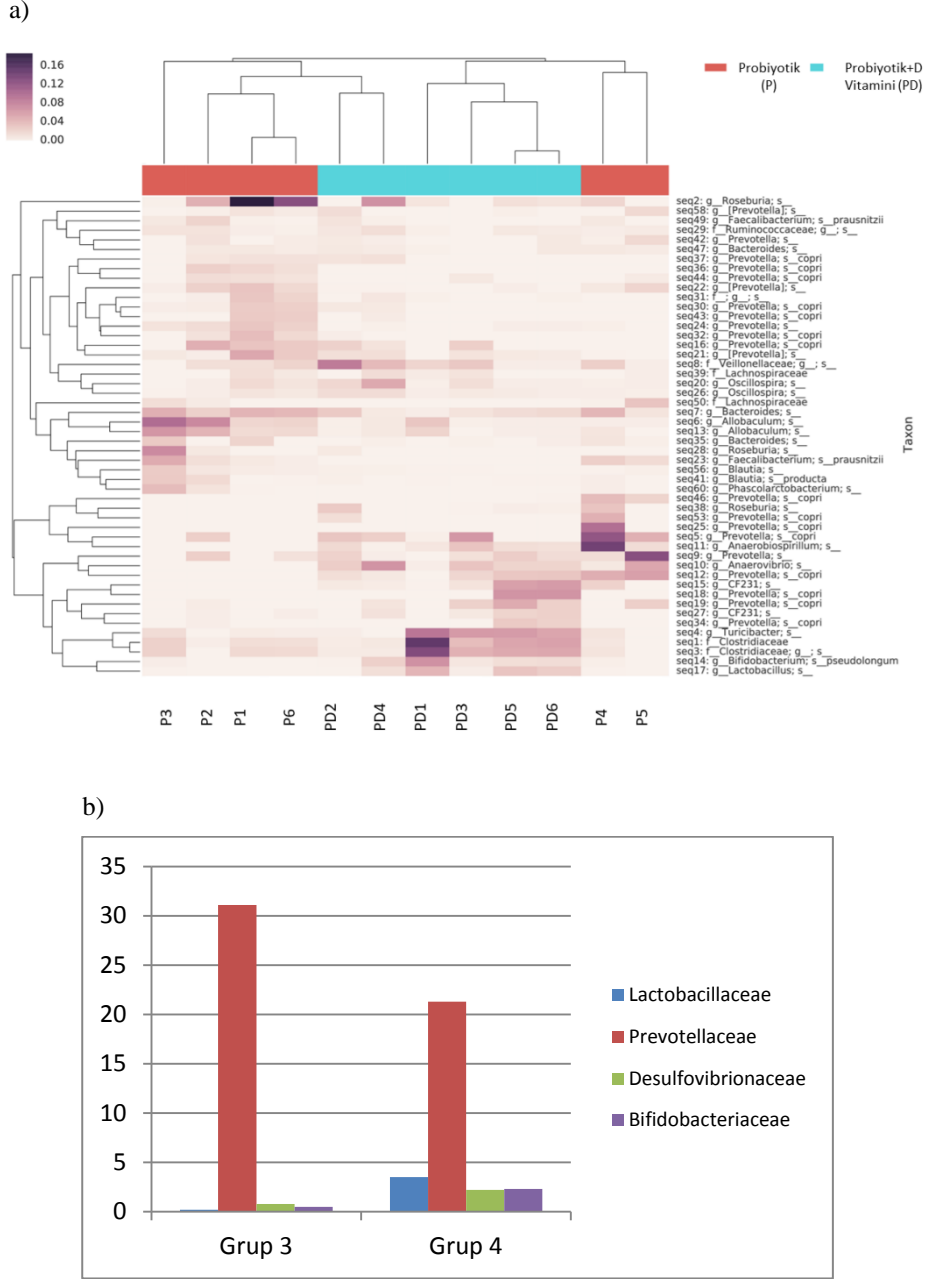


Şekil 18a, 18b. Grup 2 ve Grup 4'e ait *Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae*, *Desulfovibrionaceae* ve *Bifidobacteriaceae* yoğunlukları

Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlara kıyasla; probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi yapılan grupta *Lactobacillaceae* yoğunluğunda azalma belirlenirken,

Prevotellaceae, *Desulfovibrionaceae* ve *Bifidobacteriaceae* yoğunluklarında artış tespit edilmiştir.

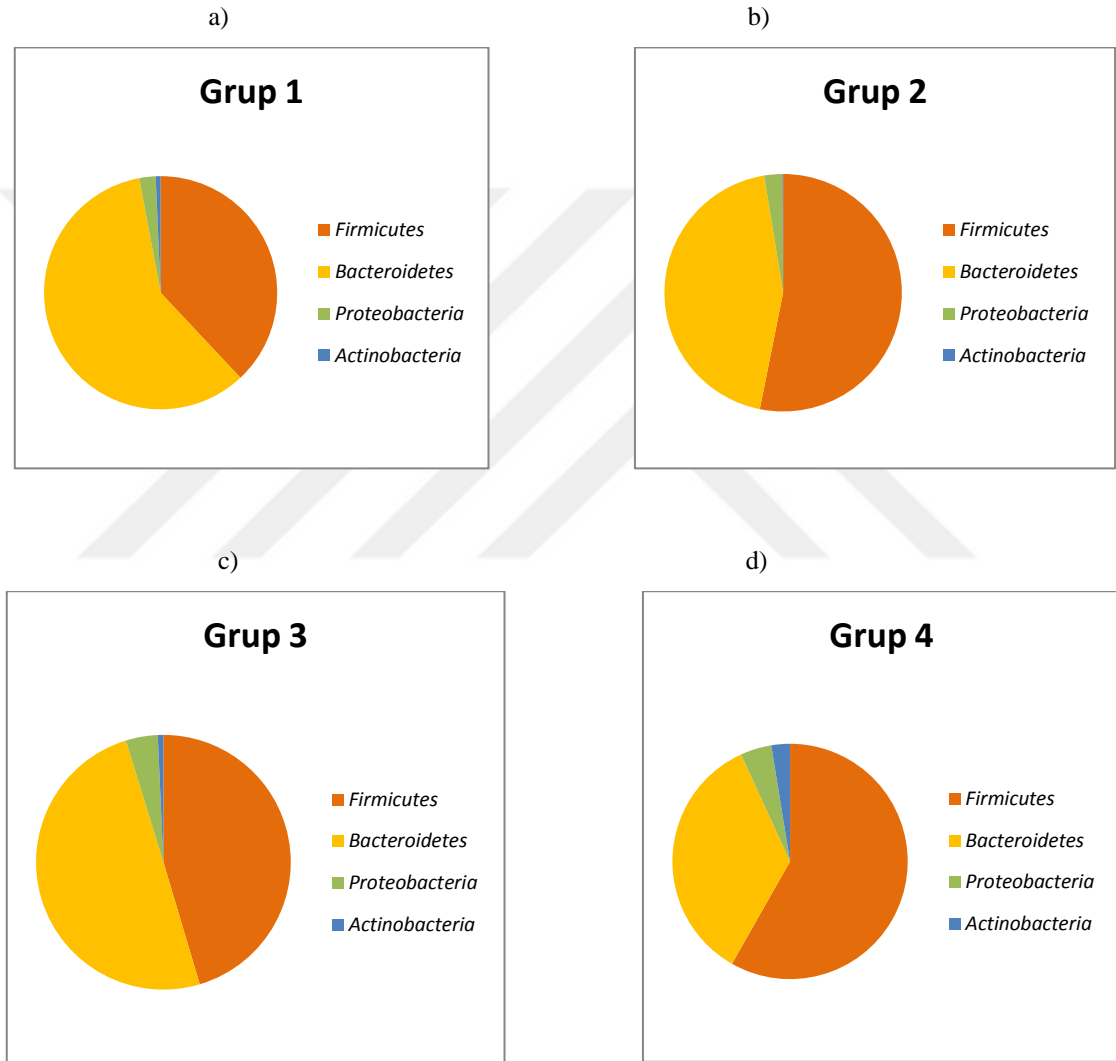
Çalışmada yer alan Grup 3 ve Grup 4'e ait *Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae*, *Desulfovibrionaceae* ve *Bifidobacteriaceae* yoğunlukları Şekil 19a ve 19b'de gösterilmiştir.



Şekil 19a, 19b. Grup 3 ve Grup 4'e ait *Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae*, *Desulfovibrionaceae* ve *Bifidobacteriaceae* yoğunlukları

Probiyotik takviyesi yapılan ratlara kıyasla; probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi yapılan grupta *Prevotellaceae* yoğunluğunda azalma belirlenirken, *Lactobacillaceae*, *Desulfovibrionaceae* ve *Bifidobacteriaceae* yoğunluklarında artış tespit edilmiştir.

Çalışma kapsamındaki grupların *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* filumlarına ait içerikler Şekil 20a, 20b, 20c ve 20d’de gösterilmiştir.



Şekil 20a, 20b, 20c, 20d. Gruplara ait *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* içerikleri

Kontrol grubuna kıyasla; yüksek yağ içerikli diyetle beslenen grupta *Firmicutes* ve *Proteobacteria* filumlarında artış belirlenirken, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* filumlarında azalma tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Ayrıca *Bacteroidetes*/

Firmicutes oranında azalma belirlenmiştir. Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla; probiyotik takviyesi uygulanan obez ratlarda, *Firmicutes* filumlarında azalma, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* filumlarında artış saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca *Bacteroidetes/Firmicutes* oranında artış belirlenmiştir. Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla; probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan obez ratlarda, *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* filumlarında artış, *Bacteroidetes* filumlarında azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). *Bacteroidetes/Firmicutes* oranında azalma belirlenmiştir.



5. TARTIŞMA

İntestinal mikrobiyotanın; enerji regülasyonu, besin alımı, yağ depolanması gibi çeşitli kompleks yollar üzerinde etkili olduğu bu nedenle de önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelen obezite ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Ayrıca intestinal ortamdaki mikroorganizmaların değişimi ile obezite gelişiminin tetiklenebileceği veya önlenebileceği düşünülmektedir. Bu sebeple probiyotiklerin, intestinal mikrobiyota ve obezite üzerindeki mekanizmalarda etkili olarak obezitenin önlenmesinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (Gérard, 2016; Kobyliak ve ark., 2016).

VDR, D vitamininin biyolojik etkilerini gösterebilmesi için elzem, steroid reseptör ailesinden birçok hücre tarafından eksprese edilen bir reseptördür (Galea ve Blundell, 2011). Obezite ve D vitamini ilişkisini açıklayan çeşitli mekanizmalar arasında VDR geninde meydana gelen polimorfizm veya mutasyonlar sayılabilmektedir (Vanlint, 2013; Pelczyńska ve ark., 2016). Ayrıca D vitamininin immün sistem üzerine etkilerinden dolayı intestinal mikrobiyota üzerinde dolaylı olarak etkilerinin olabileceği belirtilmektedir (Ly ve ark., 2011; Biesalski, 2016).

Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada yüksek yağ içerikli diyet uygulaması ile deneysel olarak oluşturulan obez rat modellerinde probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin; diyabet, lipid profili, obezite, inflamasyon, VDR seviyesi ve intestinal mikrobiyota üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla; standart diyet ile beslenen kontrol grubu, yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen obez kontrol grubu, yüksek yağ içerikli diyet ile birlikte probiyotik takviyesi yapılan ve yüksek yağ içerikli diyet ile birlikte probiyotik ve D vitamini takviyesi yapılan çalışma grupları olmak üzere 4 grup oluşturulmuştur.

Deneysel hayvan çalışmalarında obezite ve obeziteye bağlı komplikasyonların belirlenmesi amacıyla deneysel olarak oluşturulmuş obez modeller kullanılmaktadır. Bu amaçla yüksek yağ içeriğine sahip diyetler, deney hayvanı modellerinde obezite oluşumu için sıklıkla kullanılmaktadır (Hariri ve Thibault, 2010). Bu çalışmada % 60 yağ içeren yüksek yağ içerikli diyet uygulaması ile ratlarda obezite indüksiyonu sağlanmıştır.

Yüksek yağ (%60) içerikli diyet ile beslenen erkek ve dişi farelerin incelendiği bir çalışmada, vücut ağırlıklarında belirgin oranda artış saptanmıştır (Walker ve ark., 2017). Obez rat modeli oluşturmak için yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlarla yapılan bir diğer çalışmada, 17 hafta sonunda yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratların ağırlıklarının yaklaşık % 66,9 oranında artış gösterdiği tespit edilmiştir (Marques ve ark., 2016). Benzer bir çalışmada ise yüksek yağ (%60) içerikli diyet ile beslenen farelerin 12 hafta sonunda % 29 oranında ağırlık kazanımına sahip oldukları belirlenmiştir (Tencerova ve ark., 2018). Obez ratlarla yürütülen bir başka çalışmada yüksek yağ (%58) içerikli diyet ile 12 hafta süresince beslenen ratların, ilk 4 haftadan sonra belirgin olarak ağırlık artışına sahip oldukları saptanmıştır (Lambert ve ark., 2018). Benzer şekilde, % 58,1 yağ içerikli diyet ile beslenme sonrasında kontrol grubundaki ratlara göre belirgin ağırlık artışının olduğu tespit edilmiştir (Lama ve ark., 2017). Bir çalışmada, % 47, 5 oranında yağ içerikli diyetlerle 20 haftalık beslenme sonrasında; yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratların kontrol grubuna kıyasla vücut ağırlıklarının belirgin derecede arttığı saptanmıştır (Oviedo Solís ve ark., 2017). Bu çalışma elde edilen sonuçlar literatür ile benzer olup, ilk 8 hafta sonrasında yüksek yağ içerikli (%60) diyet ile beslenen gruplarda ortalama vücut ağırlığı ve ağırlık kazanımı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca ilk 8 hafta sonrasında sadece yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen gruptaki ratlarda % 22, 16 hafta sonunda % 39 oranında ağırlık artışı olduğu belirlenmiştir (Tablo 4). Yüksek yağ içerikli diyet uygulamasının vücut ağırlığında artışa neden olduğu düşünülmektedir.

Obezite, oksidatif stres oluşumu ve mitokondriyal disfonksiyonlara bağlı olarak artmış hepatik glukoz üretimi, pankreasta azalmış insülin sekresyonu ve yüksek insülin direncinin oluşumuna zemin hazırlamaktadır (Ramalingam ve ark., 2017). Yapılan deney hayvanı çalışmalarında yüksek yağ içerikli diyetin artmış AKG, insülin ve insülin direnci ile sonuçlandığı belirtilmiştir (Yao ve ark., 2017; Oi-Kano ve ark., 2017). Ayrıca kontrol grubuna kıyasla HOMA-IR indeksi değerlerinin yüksek yağ içerikli diyet uygulaması sonrasında artışını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (Lama ve ark., 2017; Cerny ve ark., 2017; Nameni ve ark., 2017; Qin ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada, yüksek yağ içerikli diyet uygulamasının kontrol grubuna kıyasla AKG'nda % 16,6 oranında bir artışa sebep olduğu belirlenmiştir (Masi ve ark., 2017). % 40 oranında ve % 62,2 oranında yağ içerikli diyetlerin uygulandığı çalışmalarda,

AKG seviyelerinde gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir (Kothari ve ark., 2017; Ohta ve ark., 2017). Bir çalışmada, % 21,4 oranında yüksek yağ içerikli diyet uygulaması sonrasında HOMA-IR indeksi değerlerinde kontrol grubuna kıyasla farklılık olmadığı belirlenmiştir (Lozano ve ark., 2016). Bir başka çalışmada ise yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta kontrol grubuna göre AKG seviyelerinde fark belirlenmezken, insülin ve HOMA-IR seviyelerinde anlamlı düzeyde artışın olduğu saptanmıştır (Eu ve ark., 2010). Bu çalışmadan elde edilen verilere göre; AKG, insülin ve HOMA-IR değerleri açısından standart diyet ve yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen gruplar arasında anlamlı fark olmamasına rağmen, yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlarda bu değerlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 5). Yüksek yağ içerikli diyet uygulamasının diyabet belirteçlerinde bir artışa neden olduğu düşünülmektedir.

Yüksek yağ içerikli diyet tüketiminin bir sebebi olan obezite, dislipidemiye sebep olmakta ve özellikle azalmış HDL seviyeleri ile artmış total kolesterol, trigliserid ve LDL seviyeleri ile karakterizedir (Coelho ve ark., 2011; Bays ve ark., 2013). Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen obez ratlar ve standart diyet ile beslenen kontrol grubundaki ratlar karşılaştırıldığında; yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen obez ratlarda total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL değerlerinde artış saptanmıştır (Tung ve ark., 2018). Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlardan elde edilen diğer bir çalışmanın sonuçlarına göre kontrol grubuna kıyasla; yüksek yağ içerikli diyetle beslenen grupta HDL seviyelerinde anlamlı bir azalma ve LDL seviyelerinde anlamlı bir artış mevcutken, trigliserid ve total kolesterol seviyelerindeki artışta anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (Si ve ark., 2017). Bir başka çalışmada yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta kontrol grubuna göre; total kolesterol, LDL ve HDL seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (Eu ve ark., 2010). 17 hafta süresince yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlarda kontrol grubuna göre; total kolesterol seviyelerinde değişiklik belirlenmemişken, trigliserid seviyelerinde artış tespit edilmiştir (Marques ve ark., 2016). Bir başka çalışmada yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlarda HDL seviyelerinin belirgin oranda artış gösterdiği saptanmıştır (Tuzcu ve ark., 2017). Bu çalışmada yüksek yağ içerikli diyetle beslenen grupta kontrol grubuna kıyasla; total kolesterol, trigliserid ve HDL seviyelerinin daha yüksek, LDL seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 6). Yüksek yağ içerikli diyet uygulamasının lipid profillerinde bozulmaya sebep olduğu düşünülmektedir.

Obezite çeşitli kronik hastalıkların kökenini oluşturmakta ve yağ dokusunun leptin, TNF- α , interlökinler ve adiponektin gibi çeşitli adipokinleri üretmesi sebebiyle obezite ile inflamasyon arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (Fernández-Sánchez ve ark., 2011; Paul, 2018). Adipozitenin artışı ile proinflamatuvar sitokinlerde artış meydana gelebilmektedir (Shin ve ark., 2017). Yapılan bir çalışmada, yüksek yağ içerikli (%60) diyet uygulanmasının ardından TNF- α , IL-6 seviyelerinde artış; IL-10 seviyelerinde azalma saptanmıştır (Bortolin ve ark., 2018). Yüksek yağ içerikli diyet uygulanan başka bir çalışmada kontrol grubuna göre TNF- α seviyelerinde artış, benzer iki çalışmada da TNF- α ve IL-6 seviyelerinde artış belirlenmiştir (De Melo ve ark., 2017; Jang ve ark., 2017; Li ve ark., 2018). Ayrıca yüksek yağ içerikli diyet uygulaması yapılan ratlarda, TNF- α seviyelerinde artış belirlenirken, IL-10 seviyelerinde azalma saptanmıştır (Ramírez ve ark., 2017). Standart diyet ile yüksek yağ içerikli diyet uygulaması karşılaştırıldığında, CRP seviyelerinde farklılık belirlenmediği bildirilmiştir (Rocha ve ark., 2016). Bir başka çalışmada ise yüksek yağ içerikli diyet uygulaması yapılan ratlarda kontrol grubuna göre, CRP seviyelerinde artış olduğu belirlenmiştir (Malik ve ark., 2017). Bu çalışmanın sonuçlarına göre ise; yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta, kontrol grubuna kıyasla IL-6, IL-10, CRP ve TNF- α seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 7). Yüksek yağ içerikli diyet uygulamasının inflamatuvar belirteçlerin yükselmesine sebep olduğu düşünülmektedir.

Obezite durumunda adipoz doku artışına bağlı olarak leptin seviyelerinin artış gösterdiği bildirilmektedir (Simonds ve ark., 2017; Hosoi ve Maffei, 2017). Obez ratlarda yüksek yağ içerikli diyet ile adipoz doku arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada; % 60 yağ içerikli diyetin adipoz doku kütlelerinde artışa neden olduğu ve kontrol grubuna kıyasla leptin seviyelerini belirgin oranda arttırdığı saptanmıştır (Sena ve ark., 2017). Yüksek yağ içerikli diyet ile standart diyetin karşılaştırıldığı başka çalışmalarda; leptin düzeyleri, yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak belirlenmiştir (Marques ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2017; Lama ve ark., 2017; Toniazzo ve ark., 2017; Bortolin ve ark., 2018). Bu çalışmada da literatüre benzer şekilde yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta, kontrol grubuna kıyasla leptin düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 8). Yüksek yağ içerikli diyet uygulamasının leptin seviyelerinin yükselmesine sebep olduğu düşünülmektedir.

Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenme sonucu intestinal mikrobiyota içeriğinin değiştiği bildirilmektedir (Blasco-Baque ve ark., 2017; Wang ve ark., 2017; Llewellyn ve ark., 2018). Yüksek fruktozlu ve yüksek yağ içerikli diyetin intestinal mikrobiyota üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada, tüm gruplarda baskın bakteri türlerinin *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* olduğu tespit edilmiştir (Rosas-Villegas ve ark., 2017). Yüksek yağ içerikli diyet ile intestinal mikrobiyota ilişkisini inceleyen bir başka çalışmada yüksek yağ içerikli diyetle beslenen grupta, *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* belirgin oranda artış gösterirken *Firmicutes* yoğunluğunda azalma belirlenmiştir (Kim ve ark., 2017). Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlarda yapılan bir çalışmada standart diyetle beslenen gruba kıyasla; *Bacteroidetes* yoğunluğunun arttığı *Firmicutes* yoğunluğunun azaldığı saptanmıştır (Lecomte ve ark., 2015). Bir diğer çalışmada da yüksek yağ içerikli diyetle *Bacteroidetes* yoğunluğunun arttığı, *Firmicutes* ve *Actinobacteria* filumlarının yoğunluğunun azaldığı saptanmıştır (Bagarolli ve ark., 2017). Başka çalışmalarda obezite durumunda *Firmicutes* yoğunluğunun arttığı *Bacteroidetes* yoğunluğunun azaldığı belirtilmiştir (Fleissner ve ark., 2010; Murphy ve ark., 2015). Bir diğer çalışmada yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen farelerde *Firmicutes* ve *Proteobacteria* yoğunluğunun artış gösterdiği saptanırken *Bacteroidetes* yoğunluğunun azaldığı belirlenmiştir (Tomas ve ark., 2016). Benzer bir başka çalışmada düşük yağ içerikli beslenen gruba kıyasla yüksek yağ içerikli beslenen grupta *Firmicutes* yoğunluğunun arttığı *Bacteroidetes* yoğunluğunun azaldığı belirlenmiştir (Kusumoto ve ark., 2017). Bir çalışmada yüksek yağ içerikli diyet sonrasında *Bacteroidetes/ Firmicutes* oranının azaldığı saptanmıştır (Hamilton ve ark., 2015). Bu çalışmanın verileri genel literatür bilgisiyle uyumlu olup; kontrol grubuna kıyasla yüksek yağ içerikli diyetle beslenen grupta *Firmicutes* ve *Proteobacteria* filumlarında belirgin şekilde artış belirlenirken, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* filumlarında belirgin şekilde azalma tespit edilmiştir. Ayrıca *Bacteroidetes/Firmicutes* oranında azalma belirlenmiş olup tüm gruplarda baskın bakteri türlerinin *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve *Proteobacteria* olduğu tespit edilmiştir (Şekil 20).

Son yıllarda, intestinal mikrobiyotanın metabolik yolları, inflamasyonu, enerji metabolizmasını ve ağırlık homeostazisini etkileyerek obezite üzerinde etkili olabileceği ileri sürülmektedir (Kobyliak ve ark., 2016; Rouxinol-Dias ve ark., 2016).

Yapılan çalışmalarda probiyotik içeren diyetle beslenen ratlarda ağırlık kazanımının, yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Li X ve ark., 2018; Balakumar ve ark., 2018). Sekiz hafta süresince yüksek yağ içerikli diyet (%60) ile beslenen farelerde yapılan bir çalışmada; ratların içme sularına günlük olarak 10^7 cfu/rat probiyotik takviyesi yapılmış ve probiyotik takviyesi yapılan grupta yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla anlamlı olarak daha düşük ortalama vücut ağırlığı gözlemlenmiştir (Shin ve ark., 2017). Obez rat modeli oluşturmak için % 59.28 yüksek yağ içerikli diyetin uygulandığı, 12 hafta devam eden, bir başka çalışmada ise 10^8 cfu/rat probiyotik takviyesi kullanılmıştır. Probiyotik takviyesi yapılan grupta yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla ortalama vücut ağırlığının daha düşük olduğu gözlemlenmiş, ancak istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (Tunapong ve ark., 2017). Bir başka çalışmada 10^8 ve 10^9 cfu/mL olmak üzere iki farklı dozda probiyotik takviyesi yapılan grupta yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla ortalama vücut ağırlığının daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Li C ve ark., 2018). Bu sonuçların aksine probiyotik takviyesinin ağırlık değişimini etkilemediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Abildgaard ve ark., 2017; Aoki ve ark., 2017). Bu çalışmadan elde edilen verilere göre obez ratlara uygulanan 2.4×10^9 cfu/mL/gün dozundaki probiyotik takviyesi sonucunda; yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla ağırlık kazanımında azalma tespit edilmiştir (Tablo 4).

Probiyotikler, çeşitli mekanizmalarla glukoz metabolizması üzerinde etki göstermektedirler (Firouzi ve ark., 2013; Zhang ve ark., 2016; Nikbakht ve ark., 2018). Yüksek yağ içerikli diyet (%57) ile beslenen farelerle yapılan bir çalışmada, yüksek yağ içerikli beslenen grupla karşılaştırıldığında probiyotik takviyesi yapılan gruplarda daha düşük AKG, insülin ve HOMA-IR seviyeleri saptanmıştır (Balakumar ve ark., 2018). Yüksek yağ içerikli diyet (%59,3) ile beslenen ratlarla yapılan benzer bir çalışmada AKG, insülin ve HOMA-IR seviyelerinde azalma tespit edilmiştir (Hsieh ve ark., 2016). 14 hafta süresince probiyotik takviyesi yapılan ratlardan elde edilen sonuçlara göre; probiyotik takviyesi yapılan grubun insülin seviyeleri yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba göre daha düşük olarak belirlenmiştir (Zhang ve ark., 2016). Probiyotik takviyesi yapılmış obez ratların değerlendirildiği bir çalışmaya göre probiyotik takviyesinin, AKG seviyelerini önemli ölçüde azattığı tespit edilmiştir (Lim ve ark., 2016). Benzer şekilde yüksek yağ içerikli diyet (%60) ile beslenen farelerle 9 hafta

boyunca yürütülen çalışmada da, AKG seviyelerinin probiyotik takviyesi yapılan grupta belirgin olarak azaldığı saptanmıştır (Lim ve Kim, 2017). Bu çalışmada obez ratlara uygulanan probiyotik takviyesi sonucunda; yüksek yağ içerikli diyetle beslenen grupla AKG seviyelerinin benzer olduğu, insülin ve HOMA-IR seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 5).

Ayrıca probiyotiklerin lipid profilleri üzerinde de olumlu etkiler oluşturabileceği bildirilmektedir (Homayouni ve ark., 2012; He ve ark., 2017; Wu ve ark., 2017). Yapılan bir çalışmada yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla probiyotik takviyesi yapılan gruplarda; total kolesterol ve HDL seviyelerinde azalma, LDL seviyelerinde artış belirlenmiştir (Li Z ve ark., 2016). Yüksek yağ içerikli diyetle probiyotik takviyesinden sonra; total kolesterol, trigliserid ve LDL seviyelerinde azalma belirlenirken; HDL seviyelerinde artış saptanmıştır (Nido ve ark., 2016; Choi ve ark., 2016; Nocianitri ve ark., 2017; Al-muzafar ve Amin, 2017). Bir çalışmada 15 hafta süresince probiyotik takviyesi yapılan bir başka çalışmada yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla; total kolesterol ve trigliserid seviyelerinde azalma, LDL ve HDL seviyelerinde artış belirlenmiştir (Karimi ve ark., 2015). Başka bir çalışmada 2 hafta süresince 5×10^8 cfu/gün probiyotik uygulanmış farelerin değerlendirildiği çalışmada; total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL seviyelerinde azalma saptanmıştır (Michael ve ark., 2017). Benzer şekilde bir başka çalışmada da probiyotik takviyesi sonrasında bu değerlerde azalma tespit edilmiştir (Kumar ve ark., 2013). Bu çalışmadan elde edilen verilere göre obez ratlara uygulanan 2.4×10^9 cfu/mL/gün dozundaki probiyotik takviyesi sonucunda yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla total kolesterol, trigliserid ve HDL seviyelerinin daha düşük olduğu belirlenirken, LDL seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 6). Probiyotik takviyesi sonrasında; yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla, HDL seviyelerinin düşük ve LDL seviyelerinin yüksek olarak belirlenmesinin ise bu gruptaki ratların yüksek yağ içerikli diyet ile beslenmeye devam etmesinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Probiyotikler inflamasyon üzerinde olumlu etkiler göstermekte olup; % 60 oranında yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen farelerde yapılan bir çalışmada, yüksek yağ içerikli diyetle beslenen grupla karşılaştırıldığında proinflamatuvar sitokinlerden IL-6 ve TNF- α seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (Yadav ve ark., 2013). Bir diğer çalışmada probiyotik takviyesi yapılan grupla yüksek yağ içerikli diyetle beslenen

grubun TNF- α ve CRP seviyeleri benzer seviyelerde seyrederken, probiyotik takviyesi yapılan grupta IL-6 seviyelerinin belirgin olarak azaldığı belirlenmiştir (Karimi ve ark., 2015). Başka bir çalışmada yüksek yağ içerikli diyetle beslenen farelerde probiyotik takviyesinin TNF- α seviyelerini azalttığı, IL-10 seviyelerini arttırdığı saptanmıştır (Lim ve Kim, 2017). Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratların sitokin seviyelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, probiyotik uygulamasının IL-6 ve TNF- α seviyelerini azalttığı; IL-10 seviyelerini ise arttırdığı tespit edilmiştir (Zhang ve ark., 2016). Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen farelerde probiyotik takviyesinin inflamasyon ile ilgili parametreler üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada; probiyotik uygulaması sonrasında IL-6, TNF- α ve IL-10 seviyelerinde azalma belirlenmiştir (Cano ve ark., 2013). Benzer bir çalışmada yüksek yağ içerikli diyet ve probiyotik grupları arasında TNF- α seviyelerinde farklılık belirlenmediği, probiyotik uygulamasının IL-6 seviyelerinde azalmaya sebep olduğu tespit edilmiştir (Li ve ark., 2018). Bu çalışmada probiyotik takviyesi uygulanan ratlarda, yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen gruba kıyasla IL-6, IL-10, CRP ve TNF- α seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 7). Probiyotik takviyesinin inflamatuvar belirteçler üzerinde olumlu etkiler gösterdiği düşünülmektedir.

Probiyotik takviyesinin leptin seviyelerinde azalma sağladığı bildirilmektedir (Behrouz ve ark., 2017). Yüksek yağ içerikli diyetle yapılan probiyotik takviyesinin değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlara kıyasla probiyotik takviyesinin uygulandığı grupta leptin seviyelerinde anlamlı düzeyde azalma belirlenmiştir (Karimi ve ark., 2017). Benzer metodolojilerle yapılan çalışmalarda da probiyotik takviyesi sonrasında leptin seviyelerinde anlamlı düzeyde azalma tespit edilmiştir (An ve ark., 2011; Park ve ark., 2013; Cano ve ark., 2013). Bu çalışmadan elde edilen verilere göre, probiyotik takviyesi sonrasında yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla leptin seviyelerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 8). Probiyotik takviyesinin leptin seviyeleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiği düşünülmektedir.

Yüksek yağ içerikli diyetle yapılan probiyotik takviyesi intestinal mikrobiyota üzerinde değişikliklere sebep olmaktadır. Yapılan bir çalışmada standart diyetle ve yüksek yağ içerikli diyetle yapılan probiyotik takviyesi sonrasında kontrol gruplarına kıyasla, probiyotik takviyesinin *Firmicutes* ve *Actinobacteria* yoğunluğunda artışa

sebepler olurken *Bacteroidetes* yoğunluğunda azalmaya sebep olduğu saptanmıştır (Bagarolli ve ark., 2017). Bir başka çalışmada *Bacteroidetes/ Firmicutes* oranının yüksek yağ içerikli diyetle artış gösterdiği ve *Lactobacillus* ile *Bifidobacterium* suşlarını içeren probiyotik takviyesinin bu oranı azaltmadığı belirlenirken, *L. rhamnosus* suşunun yüksek yağ içerikli diyetin neden olduğu *Proteobacteria* yoğunluğundaki artış ve *Actinobacteria* yoğunluğundaki azalmayı hafiflettiği tespit edilmiştir (Wang ve ark., 2015). Bir diğer çalışmada probiyotik takviyesi yapılan grupta kontrol gruplarına kıyasla; *Bifidobacterium spp.* yoğunluğunda belirgin artış saptanmıştır (Wu ve ark., 2015). Bir çalışmada yüksek yağlı diyet içeriği ile beslenen kemirgenlerde *Lactobacillus rhamnosus GG* takviyesinin *Desulfovibrionaceae* yoğunluğu üzerine etki etmediği belirlenmiştir (Ji ve ark., 2018). Hiperlipidemik rat modellerine probiyotik takviyesi olarak *L. rhamnosus hsrlyfm 1301* suşunun kullanıldığı bir çalışmada probiyotik takviyesinin *Bacteroidetes* içeriğini iyileştirdiği ve *Firmicutes* yoğunluğunda azalmaya sebep olduğu saptanmıştır (Chen ve ark., 2014). Obez ratlara *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşlarını içeren probiyotik takviyesinin *Bacteroidetes*, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* yoğunluğunu arttırdığı, *Firmicutes* yoğunluğunu ise azalttığı tespit edilmiştir (Shin ve ark., 2017). Bu çalışmanın verilerine göre, yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen gruba kıyasla; probiyotik takviyesi uygulanan obez ratlarda, *Firmicutes* filumlarında azalma, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* filumlarında artış saptanmıştır ($p < 0,05$). *Bacteroidetes/Firmicutes* oranında artış belirlenmiştir. Ayrıca yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlara kıyasla; probiyotik takviyesi yapılan grupta *Lactobacillaceae* ve *Desulfovibrionaceae* yoğunluğunda azalma belirlenirken, *Prevotellaceae* ve *Bifidobacteriaceae* yoğunluklarında artış tespit edilmiştir (Şekil 20).

D vitamininin obezite ve ağırlık kazanımı üzerinde etkili olabileceği bildirilmektedir (De Azevedo ve Caramelli, 2013; Mason ve ark., 2014; Mallard ve ark., 2016). Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen farelere 8 hafta süresince D vitamini takviyesinin yapıldığı bir çalışmada, D vitamini takviyesi yapılan grupta daha az ağırlık kazanımının olduğu belirlenmiştir (Lira ve ark., 2011). Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlara 8 hafta süresince gün aşırı olmak üzere düşük, orta ve yüksek şekilde farklı dozlarda D vitamini uygulamasının yapıldığı bir çalışmada; deney sonunda düşük ve orta dozda D vitamini takviyesi uygulanan grup ile yüksek yağ içerikli diyetle beslenen grup arasında ağırlık açısından anlamlı farklılık belirlenmemesine rağmen,

yüksek dozda D vitamini takviyesi uygulanan grubun yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla daha düşük ağırlığa sahip olduğu tespit edilmiştir (Yin ve ark., 2012). Bir başka çalışmada yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlara 10 hafta boyunca günde 1 µg (40 IU)/kg D vitamini oral olarak uygulanmış olup ağırlık kazanımı incelendiğinde; D vitamini takviyesi yapılan grupta belirgin oranda daha az ağırlık kazanımı olduğu saptanmıştır (Gomaa ve El-Aziz, 2017). Standart diyetine ve yüksek yağlı içerikli diyetine D vitamini takviyesi uygulamasının yapıldığı obez ratların yer aldığı 21 hafta süren bir çalışmada, yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla D vitamini takviyesi yapılan grupta belirgin olarak ağırlıkta azalmanın olduğu belirlenmiştir (Farhangi ve ark., 2017). Bu çalışmanın verilerine göre yüksek yağ içerikli diyetine probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan grupta; yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ve yüksek yağ içerikli diyetine probiyotik takviyesi yapılan gruplara kıyasla, vücut ağırlığı kazanımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da azalma tespit edilmiştir (Tablo 4). Probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin ağırlık kazanımı üzerine gösterdiği bu etkinin önemli bir değişim olduğu düşünülmektedir.

D vitaminin bozulmuş glukoz homeostazisinin düzenlenmesi ve insülin direnci üzerinde olumlu etkiler gösterdiği bildirilsede, aksini iddia eden çalışmalarda mevcuttur (El-Fakhri ve ark., 2014; Haroon ve ark., 2015). Yüksek yağ ve yüksek şeker içerikli diyet uygulaması ile obezitenin indüklediği farelerde D vitamini takviyesi yapılan grupta kontrol gruplarına kıyasla AKG ve HOMA-IR seviyelerinde anlamlı düzeyde bir azalmanın olduğu tespit edilmiştir (Benetti ve ark., 2018). Batı tarzı diyetle beslenen ratlarda D vitamini takviyesinin etkilerinin araştırıldığı çalışmada, D vitamini takviyesi yapılan grupta batı tarzı diyetle beslenen gruba kıyasla insülin ve HOMA-IR seviyelerinde azalma saptanmıştır (Mazzone ve ark., 2018). Yüksek yağ içerikli diyetle düşük, orta ve yüksek dozlarda D vitamini takviyesinin yapıldığı çalışmada yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlara kıyasla, yüksek dozda D vitamini takviyesi yapılan grupta AKG seviyesinin en düşük olduğu belirlenmiştir (Verma ve ark., 2016). Benzer metodoloji ile yapılan bir başka çalışmada; D vitamini takviyesi yapılan grupta glisemi, insülinemi ve HOMA-IR seviyelerinin azalma gösterdiği saptanmıştır (Marcotorchino ve ark., 2014). Bu çalışmada, yüksek yağ içerikli diyetine probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan grupta; sadece yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ve yüksek yağ içerikli diyetine probiyotik takviyesi yapılan gruplara kıyasla, AKG, insülin

ve HOMA-IR seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Tablo 5). Probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi diyabet belirteçleri üzerinde olumlu etkiler gösterdiği düşünülmektedir.

Obezite komplikasyonlarından biri olan dislipidemi ile D vitamininin ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Ning ve ark., 2015; Wang ve ark., 2016). D vitamininin obez fareler üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, D vitamini takviyesi sonrasında total kolesterol, trigliserid ve LDL seviyelerinde azalma belirlenmiş, anlamlı farklılık yalnızca LDL seviyelerinde tespit edilmiştir (Benetti ve ark., 2018). Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlara düşük, orta ve yüksek dozlarda D vitamini uygulamasının yapıldığı bir çalışmada; düşük, orta ve yüksek dozda D vitamini takviyesi uygulanan gruplarda, yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla total kolesterol seviyelerinde azalma belirlenmiştir. Trigliserid seviyelerinde ise yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla, düşük ve orta dozda D vitamini takviyesi uygulanan gruplarda azalma, yüksek dozda D vitamini takviyesi uygulanan gruplarda artış tespit edilmiştir (Yin ve ark., 2012). Yüksek yağ içerikli diyetle D vitamini takviyesinin yapıldığı bir çalışmada yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlara kıyasla D vitamini takviyesi yapılan gruplarda; total kolesterol, trigliserid ve LDL seviyelerinde azalma, HDL seviyelerinde ise artış belirlenmiştir (Verma ve ark., 2016). D vitamini takviyesinin lipid profilleri üzerine etkilerini inceleyen bir başka çalışmada; yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlarla D vitamini takviyesi yapılan gruplar karşılaştırıldığında total kolesterol seviyelerinin arttığı, trigliserid seviyelerinin ise azaldığı saptanmıştır (Mazzone ve ark., 2018). Standart diyetine ve yüksek yağ içerikli diyetine D vitamini takviyesinin yapıldığı obez ratların yer aldığı 21 hafta süren bir çalışmada, yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla D vitamini takviyesi yapılan grupta total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL seviyelerinde azalma belirlenmiştir (Farhangi ve ark., 2017). Bu çalışmanın verilerine göre ise; yüksek yağ içerikli diyetine probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan grupta; yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ve yüksek yağ içerikli diyetine probiyotik takviyesi yapılan gruplara kıyasla, total kolesterol ve LDL seviyelerinin daha yüksek, trigliserid ve HDL seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Trigliserid değerlerinde yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba göre anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 6). Lipid profillerindeki bu değişikliklerin ise bu gruptaki ratların yüksek yağ içerikli diyet ile

beslenmeye devam etmesinden kaynaklı olabileceği ve D vitamininin lipid profilleri üzerinde belirgin bir etki göstermediği düşünülmektedir.

D vitamini, inflamasyon üzerine olan etkilerini çeşitli mekanizmalar yoluyla gerçekleştirmektedir (Guillot ve ark., 2010; El-Fakhri ve ark., 2014). 4 ay süresince yüksek yağ ve yüksek şeker içerikli diyet uygulanarak oluşturulan obez farelerin yer aldığı bir çalışmada, D vitamini takviyesinin TNF- α seviyelerini azalttığı tespit edilmiştir (Benetti ve ark., 2018). Benzer şekilde bir başka deney hayvanı çalışmasında yüksek yağ içerikli diyete D vitamini takviyesi uygulamasından sonra IL-6 seviyelerinde azalma, IL-10 seviyelerinde ise artış saptanmıştır (Lira ve ark., 2011). Yüksek yağ içerikli diyetine düşük ve yüksek dozlarda D vitamini takviyesinin uygulandığı obez ratlarla yapılan bir çalışmada, düşük dozda D vitamini takviyesi yapılan ratlara kıyasla TNF- α ve IL-6 seviyelerinin azaldığı belirlenmiştir (Chang ve Kim, 2017). Bir başka çalışmada yüksek yağ içerikli diyete yapılan D vitamini takviyesinin CRP seviyelerini azalttığı, IL-10 seviyelerini ise arttırdığı belirlenmiştir (Gomaa ve El-Aziz, 2017). Bu çalışmanın sonuçlarına göre yüksek yağ içerikli diyetine probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan grupta; sadece yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ve yüksek yağ içerikli diyetine probiyotik takviyesi yapılan gruplara kıyasla, IL-6, IL-10 ve CRP seviyelerinin daha düşük TNF- α seviyelerinin ise daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Tablo 7). İnflamatuvar belirteçlerde oluşan bu farklılıkların ise bu gruptaki ratların yüksek yağ içerikli diyet ile beslenmeye devam etmesinden kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışma sonucunda, yüksek yağ içerikli diyetine probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan grupta; sadece yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla, leptin seviyelerinde belirgin azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan grupta probiyotik takviyesi yapılan gruba kıyasla, leptin seviyelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 8). Probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin leptin seviyeleri üzerinde olumlu yönde gösterdiği bu etkilerin obezite için önemli bir sonuç olduğu düşünülmektedir.

Literatür taramasına göre; yüksek yağ içerikli diyet, probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin VDR seviyeleri üzerine ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin intestinal mikrobiyota üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmaların olmadığı görülmüştür. Serum VDR seviyeleri incelendiğinde; sadece yüksek yağ

içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla, probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan grupta; VDR seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanırken, probiyotik takviyesi yapılan gruba kıyasla probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan grubun VDR seviyelerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi yapılan grupta elde edilen bu sonucun, probiyotik takviyesi sonucunda artan serum VDR seviyeleri ile D vitamini takviyesi sonucunda artan serum D vitamininin bağlanarak hücre içine geçiş yapmasından kaynaklı olabileceği düşünülmektedir.

İntestinal mikrobiyota içeriği incelendiğinde; yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla; probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan obez ratlarda, *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* filumlarında artış, *Bacteroidetes* filumlarında azalma tespit edilmiştir ($p<0,05$). *Bacteroidetes/Firmicutes* oranında azalma belirlenmiştir. Ayrıca probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi yapılan grupta *Lactobacillaceae* yoğunluğunda azalma belirlenirken, *Prevotellaceae*, *Desulfovibrionaceae* ve *Bifidobacteriaceae* yoğunluklarında artış tespit edilmiştir. Probiyotik takviyesi yapılan ratlara kıyasla; probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi yapılan grupta *Prevotellaceae* yoğunluğunda azalma belirlenirken, *Lactobacillaceae*, *Desulfovibrionaceae* ve *Bifidobacteriaceae* yoğunluklarında artış tespit edilmiştir (Şekil 20).

Güncel bir konu niteliği taşıyan intestinal mikrobiyota, obezite ve obezite ile ilişkili kronik hastalıklar ile yakından ilişkili olması ve bu hastalıkların önlenmesi ile tedavisinde umut vermesi sebebiyle bu konunun değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Son yıllarda D vitamini ve obezite ilişkisi de sıklıkla çalışmaların temelini oluşturmaktadır. Ancak probiyotiklerin serum VDR üzerine etkisini inceleyen çalışmalar sınırlı olmakla birlikte probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin VDR seviyeleri ve intestinal mikrobiyota üzerine etkilerini araştıran çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle obez ratlarda probiyotik takviyesinin, serum VDR kompozisyonu ve ve intestinal mikrobiyota üzerine etkilerinden yola çıkarak planlanan bu çalışmada obezite ile ilişkili güncel parametrelerin birlikte değerlendirildiği çalışma olarak literatüre katkı sağlamaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Deneyssel olarak oluşturulan obez rat modellerinde yüksek yağ içerikli diyetle probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi yapılmış diyetin; diyabet, lipid profili, obezite, inflamasyon, VDR seviyesi ve intestinal mikrobiyota üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yürütülen çalışmanın sonuçları şu şekildedir:

- Tüm gruplar arasında başlangıç, 8. hafta ve son ağırlıklar ile ağırlık değişimleri ve VKİ değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılık belirlenmiştir ($p<0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, yüksek yağ içerikli diyet sonrasında probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi verilen ratların, yalnızca yüksek yağ içerikli diyet verilen ratlara göre ağırlık kazanımının daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre; yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlara yapılan probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin, enerji kısıtlaması yapılmaksızın obez ratlarda ağırlık kazanımını azalttığı sonucuna varılmış olup; probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin daha etkili olduğu belirlenmiştir.
- Grup 3 ve Grup 4'teki ratlarda probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinden sonra, azalarak artma eğilimi gösteren VKİ değerlerinin VDR düzeylerindeki artışla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.
- Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta, kontrol grubuna kıyasla AKG, insülin, ve HOMA-IR seviyelerinde artış belirlenmiştir. Bu veriler yüksek yağ içerikli diyet ile beslenmenin glukoz metabolizması üzerine olumsuz etkilerini vurgulamaktadır. Obez ratlarla kıyaslandığında, probiyotik takviyesi yapılan grupta AKG seviyeleri açısından farklılık olmamasına rağmen; probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi yapılan grupta AKG seviyelerinin azaldığı belirlenmiştir. Ayrıca, probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin insülin ve HOMA-IR seviyelerini azalttığı saptanmıştır. Bu sonuçlar obez ratlarda probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisini göstermekte olup ($p>0,05$); probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin daha etkili olduğu belirlenmiştir.

- Obez ratlarda, probiyotik takviyesi sonucunda azalan insülin ve HOMA-IR seviyelerindeleri ile probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi sonucunda azalan AKG, insülin ve HOMA-IR seviyelerinin VDR seviyesinde artış ile ilişkili olabileceği belirlenmiştir. Bu durum obez ratlarda probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin, glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisini VDR düzeyindeki artış ile sağlayabileceğini düşündürmektedir.
- Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta, kontrol grubuna kıyasla total kolesterol ve trigliserid seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Obez grup ile probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi yapılan obez grup arasında total kolesterol, LDL ve HDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmazken ($p>0,05$), trigliserid değerlerinde obez grup ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi yapılan obez grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir ($p<0,05$). Obez ratlara uygulanan probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin trigliserid ortalamaları üzerinde oluşturduğu azalma, probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin olumlu etkisini göstermektedir.
- Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla; probiyotik takviyesi uygulanan obez ratlarda, serum VDR seviyesinde artış meydana gelmesi ile birlikte total kolesterol, trigliserid ve HDL seviyelerinde azalma belirlenirken, LDL seviyelerinde artış saptanmıştır. Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen gruba kıyasla; probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi uygulanan obez ratlarda, serum VDR seviyesinde artış meydana gelmesi ile birlikte trigliserid ve HDL seviyelerinde azalma belirlenirken, total kolesterol ve LDL seviyelerinde artış saptanmıştır. Probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin etkileri değerlendirildiğinde; trigliserid seviyelerindeki azalmanın olumlu bir etki sağladığını ve VDR seviyeleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.
- Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta, kontrol grubuna kıyasla IL-6, IL-10, CRP ve TNF- α seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi yapılan obez ratlara ait IL-

6 ve CRP ortalama değerleri incelendiğinde; bu belirteçlerde oluşan azalma probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin olumlu etkisini göstermektedir. Buna rağmen, IL-10 ve TNF- α ortalama değerinde probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi sonrasında olumlu bir etki belirlenmemiştir.

- Probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi sonrasında serum VDR seviyesinde artış ile birlikte IL-6, IL-10 ve CRP seviyelerinde azalma belirlenirmiştir. Bu sonuçlara göre, probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin inflamatuvar belirteçler üzerine gösterdikleri etkinin serum VDR seviyeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.
- Graplarda yer alan ratların ortalama leptin seviyeleri sırasıyla; 397,10 \pm 60,73 ng/L, 717,53 \pm 222,19 ng/L, 363,68 \pm 46,41 ng/L ve 249,82 \pm 36,26 ng/L olarak tespit edilmiştir. Leptin seviyesinde oluşan azalma probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin olumlu etkisini göstermekte olup; probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin leptin üzerine daha etkili olduğu belirlenmiştir (p<0,05).
- Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen gruba kıyasla, probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin serum VDR seviyelerinde artış sağladığı belirlenmiştir.
- Probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesi sonrası obez ratlarda, serum VDR seviyelerindeki artışın leptin seviyelerindeki azalma ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.
- Yüksek yağ içerikli diyetin, *Firmicutes* ve *Proteobacteria* filumlarında belirgin şekilde artışa, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* filumlarında belirgin şekilde azalmaya sebep olduğu belirlenmiştir.
- Probiyotik takviyesinin, yüksek yağ içerikli diyete zıt etkisiyle *Firmicutes* filumlarında azalmaya, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* filumlarında artışa sebep olarak olumlu bir etki gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca *Lactobacillaceae* ve *Desulfovibrionaceae* yoğunluğunda azalmaya *Prevotellaceae* ve *Bifidobacteriaceae* yoğunluklarında artışa sebep olduğu tespit edilmiştir.

- Probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin, *Firmicutes*, *Proteobacteria* ve *Actinobacteria* filumlarında artışa, *Bacteroidetes* filumlarında azalmaya sebep olduğu saptanmıştır. Ayrıca *Lactobacillaceae* yoğunluğunda azalmaya *Prevotellaceae*, *Desulfovibrionaceae* ve *Bifidobacteriaceae* yoğunluklarında artışa sebep olduğu belirlenmiştir.

Son yıllarda tüm yaş gruplarını etkileyen obezite ve ilişkili hastalıkların önlenmesi ile tedavisi dünya genelinde büyük önem taşımaktadır. Çeşitli mekanizmalar yoluyla obezite ile intestinal mikrobiyota arasındaki bağlantı bilinmekte olup, normal diyetle yapılacak probiyotik desteği obezite ve ilişkili hastalıklardan korunmada sağlıklı bir yaklaşım olabilmektedir. Ancak, bu uygulamayı toplum geneline yaygınlaştırmak için çalışmaların artırılması gerekmektedir. Ayrıca obezite ve D vitamini ilişkisi konuları da sıklıkla çalışılmasına rağmen probiyotik ve D vitamininin birlikte çalışıldığı araştırmalar oldukça sınırlıdır. Bu amaçla probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin intestinal mikrobiyotayı etkileyerek ve VDR seviyelerini değiştirerek obezite ve ilişkili parametreler üzerinde iyileştirici etkisini ortaya koymak oldukça önem taşımaktadır. Bu sebeple; bu çalışma sonucunda yüksek yağ içerikli diyet uygulaması ile deneysel olarak oluşturulan obez rat modellerinde probiyotik ve probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin; obezite ve obezite ile ilişkili parametreler ile VDR seviyesi ve intestinal mikrobiyota üzerine olan etkilerinin belirlenmesi çalışmanın özgün değerini oluşturmaktadır. Aynı zamanda çalışmanın verilerinden yola çıkarak, probiyotiklerin VDR ekspresyonunu indükleyerek D vitamininin vücuttaki etkinliğini artırması sebebiyle, D vitamini eksikliğinin tespit edildiği durumlarda probiyotik ile birlikte D vitamini takviyesinin yararlı olabileceği ön görülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abildgaard A, Elfving B, Hokland M, Wegener G, Lund S. Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. *Psychoneuroendocrinology* 2017;79:40-48.
- Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low diversity of the gut microbiota in infants with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(2):434-440.
- Adams JS, Hewison M. Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Endocrinology* 2008;4(2):80-90.
- Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, Kipnis V, Mouw T, Ballard-Barbash R, Hollenbeck A, Leitzmann MF. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Z Med J* 2006;355(8):763-778.
- Aguirre M, de Souza CB, Venema K. The gut microbiota from lean and obese subjects contribute differently to the fermentation of arabinogalactan and inulin. *PLoS one* 2016;11(7):e0159236.
- Akbari V, Hendijani F. Effects of probiotic supplementation in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Nutr Res* 2016;74(12):774-784.
- Alaklabi AM, Alsharairi NA. Current evidence on vitamin d deficiency and metabolic syndrome in obese children: what does the evidence from Saudi Arabia tell us?. *Children* 2018;5(1):11.
- Al-Hazzaa HM, Abahussain NA, Al-Sobayel HI, Qahwaji DM, Musaiger AO. Lifestyle factors associated with overweight and obesity among Saudi adolescents. *BMC Public Health* 2012;12(1):354.
- Al-muzafar HM, Amin KA. Probiotic mixture improves fatty liver disease by virtue of its action on lipid profiles, leptin, and inflammatory biomarkers. *BMC Complement Altern Med* 2017;17(1):43.
- Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, Chamontin B, Ferrières J. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. *Am J Clin Nutr* 2008;87(5):1219-1223.
- An HM, Park SY, Lee DK, Kim JR, Cha MK, Lee SW, Lim HT, Kim KJ, Ha NJ. Antiobesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium spp.* in high fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis* 2011;10(1):116.
- Angelakis E, Armougom F, Million M, Raoult D. The relationship between gut microbiota and weight gain in humans. *Future Microbiol* 2012;7(1):91-109.

- Aoki R, Kamikado K, Suda W, Takii H, Mikami Y, Suganuma N, Hattori M, Koga Y. A proliferative probiotic *Bifidobacterium* strain in the gut ameliorates progression of metabolic disorders via microbiota modulation and acetate elevation. *Sci. Rep* 2017;7:43522.
- Aronsson L, Huang Y, Parini P, Korach-André M, Håkansson J, Gustafsson JÅ, Pettersson S, Arulampalam V, Rafter J. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4). *PLoS one* 2010;5(9):e13087.
- Assa A, Vong L, Pinnell LJ, Rautava J, Avitzur N, Johnson-Henry KC, Sherman PM. Vitamin D deficiency predisposes to adherent-invasive *Escherichia coli*-induced barrier dysfunction and experimental colonic injury. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(2):297-306.
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *PNAS* 2004;101(44):15718-15723.
- Bagaroli RA, Tobar N, Oliveira AG, Araújo TG, Carvalho BM, Rocha GZ, Santos A. Probiotics modulate gut microbiota and improve insulin sensitivity in DIO mice. *J Nutr Biochem* 2017;50:6-25.
- Bakanlığı TS. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010: Beslenme durumu ve alışkanlıklarının değerlendirilmesi sonuç raporu. Ankara, Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. 2014.
- Balakumar M, Prabhu D, Sathishkumar C, Prabu P, Rokana N, Kumar R, Raghavan S, Soundarajan A, Grover S, Batish VK, Mohan V. Improvement in glucose tolerance and insulin sensitivity by probiotic strains of Indian gut origin in high-fat diet-fed C57BL/6J mice. *Eur J Nutr* 2018;57(1):279-295.
- Baldassarre ME, Bellantuono L, Mastromarino P, Miccheli A, Fanelli M, Laforgia N. Gut and breast milk microbiota and their role in the development of the immune function. *Current Pediatrics Reports* 2014;2(3):218-226.
- Bao Y, Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Wang L, Dong X, Su F, Yao G, Wang S, Zhang H. Effect of *Lactobacillus plantarum* P-8 on lipid metabolism in hyperlipidemic rat model. *Eur J Lipid Sci Technol* 2012;114(11):1230-1236.
- Batai K, Murphy AB, Nonn L, Kittles RA. Vitamin D and immune response: implications for prostate cancer in African Americans. *Frontiers in immunology* 2016;7(53):1-9.
- Bays HE, Toth PP, Kris-Etherton PM, Abate N, Aronne LJ, Brown WV, Gonzalez-Campoy JM, Jones SR, Kumar R, La Forge R, Samuel VT. Obesity, adiposity, and dyslipidemia: a consensus statement from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol* 2013;7(4):304-383.

- Behrouz V, Jazayeri S, Aryaeian N, Zahedi MJ, Hosseini F. Effects of probiotic and prebiotic supplementation on leptin, adiponectin, and glycemic parameters in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *MEJDD* 2017;9(3):150-157.
- Benetti E, Mastrocola R, Chiazza F, Nigro D, D'Antona G, Bordano V, Fantozzi R, Aragno M, Collino M, Minetto MA. Effects of vitamin D on insulin resistance and myosteatosis in diet-induced obese mice. *PloS one* 2018;13(1):e0189707.
- Bergström A, Skov TH, Bahl MI, Roager HM, Christensen LB, Ejlerskov KT, Mølgaard C, Michaelsen KF, Licht TR. Establishment of intestinal microbiota during early life: a longitudinal, explorative study of a large cohort of Danish infants. *Appl Environ Microbiol* 2014;80(9):2889-2900.
- Bermudez-Brito M, Plaza-Díaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab* 2012;61(2):160-174.
- Bervoets L, Van Hoorenbeeck K, Kortleven I, Van Noten C, Hens N, Vael C, Goossens H, Desager KN, Vankerckhoven V. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study. *Gut pathogens* 2013;5(1):1-10.
- Biagi E, Nylund L, Candela M, Ostan R, Bucci L, Pini E, Nikkila J, Monti D, Satokari R, Franceschi C, Brigidi P. Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PloS one* 2010;5(5):e10667.
- Biasucci G, Benenati B, Morelli L, Bessi E, Boehm G. Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J Nutr* 2008;138(9):1796-1800.
- Biesalski HK. Nutrition meets the microbiome: micronutrients and the microbiota. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1372(1):53-64.
- Blairon L, Wittebole X, Laterre PF. Lipopolysaccharide-binding protein serum levels in patients with severe sepsis due to gram-positive and fungal infections. *J Infect Dis* 2003;187(2):287-291.
- Blasco-Baque V, Coupé B, Fabre A, Handgraaf S, Gourdy P, Arnal JF, Courtney M, Schuster-Klein C, Guardiola B, Tercé F, Burcelin R. Associations between hepatic miRNA expression, liver triacylglycerols and gut microbiota during metabolic adaptation to high-fat diet in mice. *Diabetologia* 2017;60(4):690-700.
- Blekhman R, Goodrich JK, Huang K, Sun Q, Bukowski R, Bell JT, Spector TD, Keinan A, Ley RE, Gevers D, Clark AG. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol* 2015;16(1):1-12.
- Borek C. Gut Microbiome and Its Potential Role in Obesity. *Journal of Restorative Medicine* 2017;6(1):46-52.

- Bortolin RC, Vargas AR, Gasparotto J, Chaves PR, Schnorr CE, Martinello KB, Silveira AK, Rabelo TK, Gelain DP, Moreira JC. A new animal diet based on human Western diet is a robust diet-induced obesity model: comparison to high-fat and cafeteria diets in term of metabolic and gut microbiota disruption. *Int J Obes* 2018;42(3):525-534.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews* 2008;29(6):726-776.
- Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentjes KU, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Z Med J* 2003;348(12):1096-1103.
- Bril F, Maximos M, Portillo-Sanchez P, Biernacki D, Lomonaco R, Subbarayan S, Correa M, Lo M, Suman A, Cusi K. Relationship of vitamin D with insulin resistance and disease severity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2015;62(2):405-411.
- Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL. Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients* 2012;4(8):1095-1119.
- Cacek J, Hlavoňová D, Grasgruber P, Kalina T. Obesity as an indicator of fitness of different age groups of men of the Czech Republic. *Gymnasium* 2017;13(2).
- Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, Han AW, Johnson AJ, Holmes SP. DADA2: High resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods* 2016;13(7):581-583.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(7):1761-1772.
- Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of *Bifidobacteria* in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 2007;50(11):2374-2383.
- Cano PG, Santacruz A, Trejo FM, Sanz Y. *Bifidobacterium CECT 7765* improves metabolic and immunological alterations associated with obesity in high fat diet fed mice. *Obesity* 2013;21(11):2310-2321.
- Cantorna MT, McDaniel K, Bora S, Chen J, James J. Vitamin D, immune regulation, the microbiota, and inflammatory bowel disease. *Exp Biol Med* 2014;239(11):1524-1530.
- Cao H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J. Endocrinol* 2014;220(2):T47-T59.

- Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK.) QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods* 2010;7:335-336
- Carpenter CL, Yan E, Chen S, Hong K, Arechiga A, Kim WS, Deng M, Li Z, Heber D. Body fat and body-mass index among a multiethnic sample of college-age men and women. *J Obes* 2013.
- Cerny D, Sartori C, Rimoldi SF, Meister T, Soria R, Bouillet E, Scherrer U, Rexhaj E. Assisted reproductive technologies predispose to insulin resistance and obesity in male mice challenged with a high-fat diet. *Endocrinology* 2017;158(5):1152-1159.
- Chakraborti CK. New-found link between microbiota and obesity. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2015;6(4):110-119.
- Chandrasekaran CV, Vijayalakshmi MA, Prakash K, Bansal VS, Meenakshi J, Amit A. Herbal approach for obesity management. *Am J Plant Sci* 2012;3(7):1003-1014.
- Chang E, Kim Y. Vitamin D insufficiency exacerbates adipose tissue macrophage infiltration and decreases AMPK/SIRT1 activity in obese rats. *Nutrients* 2017;9(4):338.
- Chen D, Yang Z, Chen X, Huang Y, Yin B, Guo F, Zhao H, Zhao T, Qu H, Huang J, Wu Y. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* hsryfm 1301 on the intestinal microbiota of a hyperlipidemic rat model. *BMC Complement Altern Med* 2014;14(1):386.
- Chen J, Waddell A, Lin YD, Cantorna MT. Dysbiosis caused by vitamin D receptor deficiency confers colonization resistance to *Citrobacter rodentium* through modulation of innate lymphoid cells. *Mucosal Immunol* 2015;8(3):618-626.
- Chen Y, Yang F, Lu H, Wang B, Chen Y, Lei D, Wang Y, Zhu B, Li L. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2011;54(2):562-572.
- Cheng J, Ringel-Kulka T, Heikamp-de Jong I, Ringel Y, Carroll I, De Vos WM, Salojärvi J, Satokari R. Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children. *ISME J* 2016;10(4):1002-1014.
- Cho YA, Kim J. Effect of probiotics on blood lipid concentrations: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2015;94(43); e1714.
- Choi ID, Kim SH, Jeong JW, Lee DE, Huh CS, Hong SS, Sim JH, Ahn YT. Triglyceride-lowering effects of two probiotics, *Lactobacillus plantarum* KY1032 and *Lactobacillus curvatus* HY7601, in a rat model of high-fat diet-induced hypertriglyceridemia. *J Microbiol Biotechnol* 2016;26:483-487.

- Choi M, Park H, Cho S, Lee M. Vitamin D3 supplementation modulates inflammatory responses from the muscle damage induced by high-intensity exercise in SD rats. *Cytokine* 2013;63(1):27-35.
- Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, Oliver-Williams C, Chowdhury S, Kiefte-de-Jong JC, Khan H, Baena CP, Prabhakaran D, Hoshen MB, Feldman BS. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *Bmj* 2014;348:g1903.
- Claesson MJ, Cusack S, O'Sullivan O, Greene-Diniz R, de Weerd H, Flannery E, Marchesi JR, Falush D, Dinan T, Fitzgerald G, Stanton C. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl.Acad Sci* 2011;108(1):4586-4591.
- Clements SJ, R. Carding S. Diet, the intestinal microbiota, and immune health in aging. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr* 2017.
- Coelho DF, Pereira-Lancha LO, Chaves DS, Diwan D, Ferraz R, Campos-Ferraz PL, Poortmans JR, Lancha Junior AH. Effect of high-fat diets on body composition, lipid metabolism and insulin sensitivity, and the role of exercise on these parameters. *Braz J Med Biol Res* 2011;44(10):966-972.
- Cong X, Xu W, Romisher R, Poveda S, Forte S, Starkweather A, Henderson WA. Focus: Microbiome: Gut microbiome and infant health: Brain-gut-microbiota axis and host genetic factors. *Yale J Biol Med* 2016;89(3):299-308.
- Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients* 2014;7(1):17-44.
- Conterno L, Fava F, Viola R, Tuohy KM. Obesity and the gut microbiota: does up-regulating colonic fermentation protect against obesity and metabolic disease?. *Genes & nutrition* 2011;6(3):241-260.
- Cornelis MC, Rimm EB, Curhan GC, Kraft P, Hunter DJ, Hu FB, Dam RM. Obesity susceptibility loci and uncontrolled eating, emotional eating and cognitive restraint behaviors in men and women. *Obesity* 2014;22(5):E135–E141.
- Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Santiago NC, Zulet M, Martínez JA, Casanueva FF. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol* 2014;26(2):198-207.
- Cruz Estrada FD, Tlatempa Sotelo P, Valdes-Ramos R, Hernández Murúa JA, Manjarrez-Montes-de-Oca R. Overweight or Obesity, Gender, and Age Influence on High School Students of the City of Toluca's Physical Fitness. *BioMed Res Int* 2017.
- Dare S, Mackay DF, Pell JP. Relationship between smoking and obesity: a cross-sectional study of 499,504 middle-aged adults in the UK general population. *PloS one* 2015;10(4):e0123579.

- D'Aurizio F, Villalta D, Metus P, Doretto P, Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases?. *Autoimmunity reviews* 2015;14(5):363-369.
- De Azevedo FR, Caramelli B. Hypovitaminosis D and Obesity-Coincidence or Consequence?. *Eur J Endocrinol* 2013;9(2):40-43.
- De Graaf AA, Venema K. Gaining insight into microbial physiology in the large intestine: a special role for stable isotopes. *Adv Microb Physiol* 2007;53:73-314.
- De Melo TS, Lima PR, Carvalho KM, Fontenele TM, Solon FR, Tomé AR, de Lemos TL, da Cruz Fonseca SG, Santos FA, Rao VS, de Queiroz MG. Ferulic acid lowers body weight and visceral fat accumulation via modulation of enzymatic, hormonal and inflammatory changes in a mouse model of high-fat diet-induced obesity. *Braz J Med Biol Res* 2017;50(1):1-8.
- Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association between inflammatory bowel disease and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(11):2708-2717.
- Delzenne NM, Neyrinck AM, Bäckhed F, Cani PD. Targeting gut microbiota in obesity: effects of prebiotics and probiotics. *Nature Reviews Endocrinology* 2011;7(11):639.
- Denis GV, Obin MS. 'Metabolically healthy obesity': origins and implications. *Mol Aspects Med* 2013;34(1):59-70.
- Desmarchelier C, Ludwig T, Scheundel R, Rink N, Bader BL, Klingenspor M, Daniel H. Diet-induced obesity in ad libitum-fed mice: food texture overrides the effect of macronutrient composition. *Br J Nutr* 2013;109(8):1518-1527.
- Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444(7121):881-887.
- Devaraj S, Hemarajata P, Versalovic J. The human gut microbiome and body metabolism: implications for obesity and diabetes. *Clinical chemistry* 2013;59(4):617-628.
- Dewulf EM, Cani PD, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, Muccioli GG, Mignolet E. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR γ -related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *J Nutr Biochem* 2011;22(8):712-722.
- Duca FA, Sakar Y, Lepage P, Devime F, Langelier B, Doré J, Covasa M. Replication of obesity and associated signaling pathways through transfer of microbiota from obese prone rat. *Diabetes* 2014;63:1624-1636.
- Duncan SH, Louis P, Thomson JM, Flint HJ. The role of pH in determining the species composition of the human colonic microbiota. *Environ Microbiol* 2009;11(8):2112-2122.

- El-Fakhri N, McDevitt H, Shaikh MG, Halsey C, Ahmed SF. Vitamin D and its effects on glucose homeostasis, cardiovascular function and immune function. *Horm Res Paediatr* 2014;81(6):363-378.
- Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;105(2):141-150.
- Eu CH, Lim WY, Ton SH, bin Abdul Kadir K. Glycyrrhizic acid improved lipoprotein lipase expression, insulin sensitivity, serum lipid and lipid deposition in high-fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis* 2010;9(1):81.
- Fallani M, Young D, Scott J, Norin E, Amarri S, Adam R, Aguilera M, Khanna S, Gil A, Edwards CA, Doré J. Intestinal microbiota of 6-week-old infants across Europe: geographic influence beyond delivery mode, breast-feeding, and antibiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(1):77-84.
- Farhangi MA, Nameni G, Hajiluiian G, Mesgari-Abbasi M. Cardiac tissue oxidative stress and inflammation after vitamin D administrations in high fat-diet induced obese rats. *BMC Cardiovasc Disord* 2017;17(1):161.
- Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González Á, Esquivel-Chirino C, Durante-Montiel I, Sánchez-Rivera G, Valadez-Vega C, Morales-González JA. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci* 2011;12(5):3117-3132.
- Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(5):4745-4767.
- Firouzi S, Barakatun-Nisak MY, Ismail A, Majid HA, Azmi KN. Role of probiotics in modulating glucose homeostasis: evidence from animal and human studies. *Int J Food Sci Nutr* 2013;64(6):780-786.
- Fleissner CK, Huebel N, El-Bary MM, Loh G, Klaus S, Blaut M. Absence of intestinal microbiota does not protect mice from diet-induced obesity. *Br J Nutr* 2010;104(6):919-929.
- Flier JS, Mekalanos JJ. Gut check: testing a role for the intestinal microbiome in human obesity. *Sci Transl Med* 2009;1(6):1-3.
- Frank DN, Robertson CE, Hamm CM, Kpadeh Z, Zhang T, Chen H, Zhu W, Sartor RB, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2010;17(1):179-184.
- Galea S, Blundell R. Physiology of Vitamin D. *Int J Mol Med Sci* 2011;7(1):1-4.
- Gamit ST, Gamit AL, Patel TC, Bhatt P, Chaudhari VP. WHR (waist hip ratio) as risk factor irrespective of body mass index (BMI) among patients of noninsulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Int J Res Med* 2017;5(4):68-72.

- Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci* 2016;73(1):147-162.
- Gerritsen J, Smidt H, Rijkers GT, Vos WM. Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics. *Genes & nutrition* 2011;6(3):209-240.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, Vázquez-Baeza Y, Van Treuren W, Ren B, Schwager E, Knights D, Song SJ, Yassour M, Morgan XC. The treatment-naive microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell host & microbe* 2014;15(3):382-392.
- Ghazali SM, Sanusi RA. Waist circumference, waist to hip ratio, and body mass index in the diagnosis of metabolic syndrome in Nigerian subjects. *Niger J Physiol Sci* 2010;25(2):187-195.
- Glick-Bauer M, Yeh MC. The health advantage of a vegan diet: exploring the gut microbiota connection. *Nutrients* 2014;6(11):4822-4838.
- Gogineni VK, Morrow LE, Malesker MA. Probiotics: mechanisms of action and clinical applications. *J Prob Health* 2013;1(101):2.
- Goldstein MA. *The MassGeneral Hospital for children adolescent medicine handbook*. Springer, 2016.
- Gomaa AM, El-Aziz EA. Vitamin D reduces high-fat diet induced weight gain and C-reactive protein, increases interleukin-10, and reduces CD86 and caspase-3. *Pathophysiology* 2017;24(1):31-37.
- Gomez-Gallego C, Garcia-Mantrana I, Salminen S, Collado MC. The human milk microbiome and factors influencing its composition and activity. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(6):400-405.
- Gonzalez-Quintela A, Alonso M, Campos J, Vizcaino L, Loidi L, Gude F. Determinants of serum concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the adult population: the role of obesity. *PloS one* 2013;8(1):e54600.
- Goulet O. Potential role of the intestinal microbiota in programming health and disease. *Nutr Rev* 2015;73(S1):32-40.
- Grześkowiak Ł, Grönlund MM, Beckmann C, Salminen S, von Berg A, Isolauri E. The impact of perinatal probiotic intervention on gut microbiota: double-blind placebo-controlled trials in Finland and Germany. *Anaerobe* 2012;18(1):7-13.
- Guarner F, Khan AG, Garisch J, Eliakim R, Gangl A, Thomson A, Krabshuis J, Lemair T, Kaufmann P, de Paula JA, Fedorak R. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics october 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012;46(6):468-481.
- Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier MC. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine* 2010;77(6):552-557.

- Hamilton MK, Boudry G, Lemay DG, Raybould HE. Changes in intestinal barrier function and gut microbiota in high-fat diet-fed rats are dynamic and region dependent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2015;308(10):G840-851.
- Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res* 2010;23(2):270-299.
- Haroon NN, Anton A, John J, Mittal M. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review of interventional studies. *J Diabetes Metab Disord* 2015;14(1):3.
- Harris K, Kassis A, Major G, Chou CJ. Is the gut microbiota a new factor contributing to obesity and its metabolic disorders?. *J Obes* 2012.
- Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2015;38(1):159-165.
- He J, Zhang F, Han Y. Effect of probiotics on lipid profiles and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of RCTs. *Medicine* 2017;96(51):e9166.
- Heinritz SN, Weiss E, Eklund M, Aumiller T, Heyer CM, Messner S, Rings A, Louis S, Bischoff SC, Mosenthin R. Impact of a high-fat or high-fiber diet on intestinal microbiota and metabolic markers in a pig model. *Nutrients* 2016;8(5):1-16.
- Hemaiswarya S, Raja R, Ravikumar R, Carvalho IS. Mechanism of action of probiotics. *Braz. Arch Biol Technol* 2013;56(1):113-119.
- Heyman M, Ménard S. Probiotic microorganisms: how they affect intestinal pathophysiology. *CMLS* 2002;59(7):1151-1165.
- Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity. *Circulation* 2012;126(1):126-132.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-281.
- Holscher HD. Dietary fiber and prebiotics and the gastrointestinal microbiota. *Gut Microbes* 2017;8(2):172-184.
- Homayouni A, Payahoo L, Azizi A. Effects of probiotics on lipid profile: A review. *JFST* 2012;7(5):251-265.
- Hosoi T, Maffei M. leptin resistance in Metabolic disorders: Possible Mechanisms and treatments. *Front Endocrinol* 2017;8(300):1-2.
- Hove KD, Brøns C, Faerch K, Lund SS, Rossing P, Vaag A. Effects of 12 weeks of treatment with fermented milk on blood pressure, glucose metabolism and markers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: a randomised double-blind placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2015;172(1):11-20.
- Hsieh FC, Lan CC, Huang TY, Chen KW, Chai CY, Chen WT, Fang AH, Chen YH, Wu CS. Heat-killed and live *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 exhibit similar

- effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats. *Food Funct* 2016;7(5):2374-2388.
- Iqbal MZ, Qadir MI, Hussain T, Janbaz KH, Khan YH, Ahmad B. Probiotics and their beneficial effects against various diseases. *Pak J Pharm Sci* 2014;27(2):405-415.
- Isaacs D, Prasad-Reddy L, Srivastava SB. Role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in management of obesity. *Am J Health Syst Pharm* 2016;73(19):1493-1507.
- Iskander K, Farhour R, Ficek M, Ray A. Obesity-related complications: few biochemical phenomena with reference to tumorigenesis. *Malays J Pathol* 2013;35(1):1-15.
- Ismail NA, Ragab SH, ElBaky AA, Shoeib AR, Alhosary Y, Fekry D. Frequency of *Firmicutes* and *Bacteroidetes* in gut microbiota in obese and normal weight Egyptian children and adults. *Arch Med Sci* 2011;7(3):501-507.
- Jahani R, Fielding KA, Chen J, Villa CR, Castelli LM, Ward WE, Comelli EM. Low vitamin D status throughout life results in an inflammatory prone status but does not alter bone mineral or strength in healthy 3- month- old CD- 1 male mice. *Mol Nutr Food Res* 2014;58(7):1491-1501.
- Jang HH, Nam SY, Kim MJ, Kim JB, Choi JS, Kim HR, Lee YM. *Agrimonia pilosa* Ledeb. aqueous extract improves impaired glucose tolerance in high-fat diet-fed rats by decreasing the inflammatory response. *BMC Complement Altern Med* 2017;17(1):442.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology* 2010;156(11):3216-3223.
- Ji Y, Park S, Park H, Hwang E, Shin H, Pot B, Holzapfel WH. Modulation of Active Gut Microbiota by *Lactobacillus rhamnosus* GG in a Diet Induced Obesity Murine Model. *Front Microbiol* 2018;9:710.
- Jiménez E, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Olivares M, Xaus J, Fernández L, Rodríguez JM. Is meconium from healthy newborns actually sterile?. *Res Microbiol* 2008;159(3):187-193.
- Jin D, Wu S, Zhang YG, Lu R, Xia Y, Dong H, Sun J. Lack of vitamin D receptor causes dysbiosis and changes the functions of the murine intestinal microbiome. *Clin Ther* 2015;37(5):996-1009.
- Jones KD, Hachmeister CU, Khasira M, Cox L, Schoenmakers I, Munyi C, Nassir HS, Hüntner- Kirsch B, Prentice A, Berkley JA. Vitamin D deficiency causes rickets in an urban informal settlement in Kenya and is associated with malnutrition. *Maternal & child nutrition* 2018;14(1).

- Kang DW, Park JG, Ilhan ZE, Wallstrom G, LaBaer J, Adams JB, Krajmalnik-Brown R. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PloS one* 2013;8(7):e68322.
- Karimi G, Jamaluddin R, Mohtarrudin N, Ahmad Z, Khazaai H, Parvaneh M. Single-species versus dual-species probiotic supplementation as an emerging therapeutic strategy for obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27(10):910-918.
- Karimi G, Sabran MR, Jamaluddin R, Parvaneh K, Mohtarrudin N, Ahmad Z, Khazaai H, Khodavandi A. The anti-obesity effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota versus Orlistat on high fat diet-induced obese rats. *Food Nutr Res* 2015;59(1):29273.
- Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes* 2008;32(9):1431-1437.
- Kelsen JR, Wu GD. The gut microbiota, environment and diseases of modern society. *Gut Microbes* 2012;3(4):374-382.
- Keshavarzian A, Green SJ, Engen PA, Voigt RM, Naqib A, Forsyth CB, Mutlu E, Shannon KM. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30(10):1351-1360.
- Kiani RA. Prevalence of Vitamin-D Deficiency in Urban Population: A Retrospective Analysis. *Ann Pak Inst Med Sci* 2015;11(2):90-94.
- Kim DH, Jeong D, Kang IB, Kim H, Song KY, Seo KH. Dual function of *Lactobacillus kefir* DH5 in preventing high-fat-diet-induced obesity: direct reduction of cholesterol and upregulation of PPAR- α in adipose tissue. *Mol Nutr Food Res* 2017;61(11):1700252.
- Kim YA, Keogh JB, Clifton PM. Probiotics, prebiotics, synbiotics and insulin sensitivity. *Nutr Res Rev* 2017.
- Kobyliak N, Conte C, Cammarota G, Haley AP, Styriak I, Gaspar L, Fusek J, Rodrigo L, Kruzliak P. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab* 2016;13(14):1-13.
- Koleva PT, Kim JS, Scott JA, Kozyrskyj AL. Microbial programming of health and disease starts during fetal life. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews* 2015;105(4):265-277.
- Korecka A, Arulampalam V. The gut microbiome: scourge, sentinel or spectator?. *J Oral Microbiol* 2012;4(1):9367.
- Kothari V, Luo Y, Tornabene T, O'Neill AM, Greene MW, Geetha T, Babu JR. High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. *BBA-Mol Basis Dis* 2017;1863(2):499-508.

- Kranjac AW, Wagmiller RL. Association between age and obesity over time. *Pediatrics* 2016; 137(5):e20152096.
- Kumar M, Rakesh S, Nagpal R, Hemalatha R, Ramakrishna A, Sudarshan V, Ramagoni R, Shujauddin M, Verma V, Kumar A, Tiwari A. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG and Aloe vera gel improve lipid profiles in hypercholesterolemic rats. *Nutrition* 2013;29(3):574-579.
- Kurashima Y, Goto Y, Kiyono H. Mucosal innate immune cells regulate both gut homeostasis and intestinal inflammation. *Eur J Immunol* 2013;43(12):3108-3115.
- Kusumoto Y, Irie J, Iwabu K, Tagawa H, Itoh A, Kato M, Kobayashi N, Tanaka K, Kikuchi R, Fujita M, Nakajima Y. Bile acid binding resin prevents fat accumulation through intestinal microbiota in high-fat diet-induced obesity in mice. *Metabolism* 2017;71:1-6.
- Lam YY, Ha CW, Campbell CR, Mitchell AJ, Dinudom A, Oscarsson J, Cook DI, Hunt NH, Caterson ID, Holmes AJ, et al. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS ONE* 2012;7(3):e34233.
- Lama A, Pirozzi C, Mollica MP, Trinchese G, Di Guida F, Cavaliere G, Calignano A, Mattace Raso G, Berni Canani R, Meli R. Polyphenol rich virgin olive oil reduces insulin resistance and liver inflammation and improves mitochondrial dysfunction in high- fat diet fed rats. *Mol Nutr Food Res* 2017;61(3):1-12.
- Lambert K, Hokayem M, Thomas C, Fabre O, Cassan C, Bourret A, Bernex F, Feuillet-Coudray C, Notarnicola C, Mercier J, Avignon A. Combination of nutritional polyphenols supplementation with exercise training counteracts insulin resistance and improves endurance in high-fat diet-induced obese rats. *Sci Rep* 2018;8(1):2885.
- Langdon A, Crook N, Dantas G. The effects of antibiotics on the microbiome throughout development and alternative approaches for therapeutic modulation. *Genom Med* 2016;8(1):1-16.
- Lange K, Buerger M, Stallmach A, Bruns T. Effects of antibiotics on gut microbiota. *Dig Dis* 2016;34(3):260-268.
- Laugerette F, Vors C, G elo en A, Chauvin MA, Soulage C, Lambert-Porcheron S, Peretti N, Alligier M, Burcelin R, Laville M, Vidal H. Emulsified lipids increase endotoxemia: possible role in early postprandial low-grade inflammation. *J Nutr Biochem* 2011;22(1):53-59.
- Laura Segal JR, Martin A. The state of obesity: better policies for a healthier america 2016. Robert Wood Johnson Foundation, 2016.

- Le Barz M, Anhê FF, Varin TV, Desjardins Y, Levy E, Roy D, Urdaci MC, Marette A. Probiotics as complementary treatment for metabolic disorders. *DIABETES METAB Journal* 2015;39(4):291-303.
- Lecomte V, Kaakoush NO, Maloney CA, Raipuria M, Huinao KD, Mitchell HM, Morris MJ. Changes in gut microbiota in rats fed a high fat diet correlate with obesity-associated metabolic parameters. *PloS one* 2015;10(5):e0126931.
- Lefevre ML. Screening for vitamin D deficiency in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2015;162(2):133-140.
- Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. *J Obes* 2005;102(31):11070-11075.
- Li C, Cao J, Nie SP, Zhu KX, Xiong T, Xie MY. Serum metabolomics analysis for biomarker of *Lactobacillus plantarum* NCU116 on hyperlipidaemic rat model fed by high fat diet. *J Funct Foods* 2018;42:171-176.
- Li T, Gao J, Du M, Mao X. Milk fat globule membrane supplementation modulates the gut microbiota and attenuates metabolic endotoxemia in high-fat diet-fed mice. *J Funct Foods* 2018;47:56-65.
- Li X, Song Y, Ma X, Zhang Y, Liu X, Cheng L, Han D, Shi Y, Sun Q, Yang C, Pan B. *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus fermentum* alone or in combination regulate intestinal flora composition and systemic immunity to alleviate obesity syndrome in high-fat diet rat. *Int J Food Sci Technol* 2018;53(1):137-146.
- Li Z, Jin H, Oh SY, Ji GE. Anti-obese effects of two *Lactobacilli* and two *Bifidobacteria* on ICR mice fed on a high fat diet. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;480(2):222-227.
- Lim S, Harris TG. Neighborhood contributions to racial and ethnic disparities in obesity among New York city adults. *Am J Public Health* 2015;105(1):159-165.
- Lim SM, Jeong JJ, Woo KH, Han MJ, Kim DH. *Lactobacillus sakei* OK67 ameliorates high-fat diet-induced blood glucose intolerance and obesity in mice by inhibiting gut microbiota lipopolysaccharide production and inducing colon tight junction protein expression. *Nutr Res* 2016;36(4):337-348.
- Lim SM, Kim DH. *Bifidobacterium adolescentis* IM38 ameliorates high-fat diet-induced colitis in mice by inhibiting NF- κ B activation and lipopolysaccharide production by gut microbiota. *Nutr Res* 2017;41:86-96.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):4-8.
- Lira FS, Rosa JC, Cunha CA, Ribeiro EB, do Nascimento CO, Oyama LM, Mota JF. Supplementing alpha-tocopherol (vitamin E) and vitamin D3 in high fat diet decrease IL-6 production in murine epididymal adipose tissue and 3T3-L1 adipocytes following LPS stimulation. *Lipids Health Dis* 2011;10(1):37.

- Littlejohns TJ, Henley WE, Lang IA, Annweiler C, Beauchet O, Chaves PH, Fried L, Kestenbaum BR, Kuller LH, Langa KM, Lopez OL. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2014;83(10):920-928.
- Llewellyn SR, Britton GJ, Contijoch EJ, Vennaro OH, Mortha A, Colombel JF, Grinspan A, Clemente JC, Merad M, Faith JJ. Interactions between diet and the intestinal microbiota alter intestinal permeability and colitis severity in mice. *Gastroenterology* 2018;154(4):1037-1046.
- Lozano I, Van der Werf R, Bietiger W, Seyfritz E, Peronet C, Pinget M, Jeandidier N, Maillard E, Marchioni E, Sigrist S, Dal S. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. *Nutr Metab* 2016;13(1):15.
- Lucas RM, Gorman S, Geldenhuys S, Hart PH. Vitamin D and immunity F1000prime reports. 2014;6(18):1-11.
- Ly NP, Litonjua A, Gold DR, Celedón JC. Gut microbiota, probiotics, and vitamin D: interrelated exposures influencing allergy, asthma, and obesity?. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(5):1087-1094.
- Madsbad S. The role of glucagon- like peptide- 1 impairment in obesity and potential therapeutic implications. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(1):9-21.
- Malik A, Mehmood MH, Akhtar MS, Gilani A. Studies on antihyperlipidemic and endothelium modulatory activities of polyherbal formulation (POL4) and its ingredients in high fat diet-fed rats. *Pak J Pharm Sci* 2017;30(1):295-301.
- Mallard SR, Howe AS, Houghton LA. Vitamin D status and weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized controlled weight-loss trials. *Am J Clin Nutr* 2016;104(4):1151-1159.
- Manco M, Putignani L, Bottazzo GF. Gut microbiota, lipopolysaccharides, and innate immunity in the pathogenesis of obesity and cardiovascular risk. *Endocr Rev* 2010;31(6):817-844.
- Manco M. Gut microbiota and developmental programming of the brain: from evidence in behavioral endophenotypes to novel perspective in obesity. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2(109):1-3
- Marcotorchino J, Tourniaire F, Astier J, Karkeni E, Canault M, Amiot MJ, Bendahan D, Bernard M, Martin JC, Giannesini B, Landrier JF. Vitamin D protects against diet-induced obesity by enhancing fatty acid oxidation. *J Nutr Biochem* 2014;25(10):1077-1083.
- Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimarães VD, Sokol H, Doré J, Corthier G, Furet JP. The *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009;9(1):1-16.
- Marik PE. Colonic flora, probiotics, obesity and diabetes. *Front Endocrinol* 2012;3(87):1-6.

- Marques C, Meireles M, Norberto S, Leite J, Freitas J, Pestana D, Faria A, Calhau C. High-fat diet-induced obesity Rat model: a comparison between Wistar and Sprague-Dawley Rat. *Adipocyte* 2016;5(1):11-21.
- Masi LN, Martins AR, Crisma AR, Amaral CL, Davanso MR, Serdan TD, de Sá RD, Cruz MM, Alonso-Vale MI, Torres RP, Mancini-Filho J. Combination of a high-fat diet with sweetened condensed milk exacerbates inflammation and insulin resistance induced by each separately in mice. *Sci Rep* 2017;7(1):3937.
- Mason C, Xiao L, Imayama I, Duggan C, Wang CY, Korde L, McTiernan A. Vitamin D3 supplementation during weight loss: a double-blind randomized controlled trial-. *The Am J Clin Nutr* 2014;99(5):1015-1025.
- Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF. Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. *Trends Microbiol* 2013;21(4):167-173.
- Mazzone G, Morisco C, Lembo V, D'Argenio G, D'Armiento M, Rossi A, Giudice CD, Trimarco B, Caporaso N, Morisco F. Dietary supplementation of vitamin D prevents the development of western diet-induced metabolic, hepatic and cardiovascular abnormalities in rats. *United European Gastroenterol J* 2018.
- Mendis S. Global status report on noncommunicable diseases 2014. World health organization, 2014.
- Michael DR, Davies TS, Moss JW, Calvente DL, Ramji DP, Marchesi JR, Pechlivanis A, Plummer SF, Hughes TR. The anti-cholesterolaemic effect of a consortium of probiotics: An acute study in C57BL/6J mice. *Sci Rep* 2017;7(1):2883.
- Milagro FI, Mansego ML, De Miguel C, Martinez JA. Dietary factors, epigenetic modifications and obesity outcomes: progresses and perspectives. *Mol Aspects Med* 2013;34(4):782-812.
- Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28(4):585-597.
- Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serino M, Luche E, Waget A, Pardo G, Salvador J, Ricart W, Frühbeck G, Burcelin R, Fernandez-Real JM. Circulating lipopolysaccharide-binding protein (LBP) as a marker of obesity-related insulin resistance. *Int J Obes* 2012;36(11):1442-1449.
- Motawee MM, ElBehairy S, El-Sisi SF, Abd El-All S. Effect of some probiotic strains on lipid metabolism. *Vet Med J Giz* 2007;55(3):763.
- Mozos I, Marginean O. Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *Biomed Res Int* 2015.
- Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med* 2015;21(2):109-117.

- Mueller S, Saunier K, Hanisch C, Norin E, Alm L, Midtvedt T, Cresci A, Silvi S, Orpianesi C, Verdenelli MC, Clavel T. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl Environ Microbiol* 2006;72(2):1027-1033.
- Murphy EA, Velazquez KT, Herbert KM. Influence of high-fat-diet on gut microbiota: A driving force for chronic disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015;18(5):515.
- Nameni G, Hajiluian G, Shahabi P, Farhangi MA, Mesgari-Abbasi M, Hemmati MR, Vatandoust SM. The impact of vitamin D supplementation on neurodegeneration, TNF- α concentration in hypothalamus, and CSF-to-plasma ratio of insulin in high-fat-diet-induced obese rats. *J Mol Neurosci* 2017;61(2):247-255.
- Neyrinck AM, Bindels LB, Geurts L, Van Hul M, Cani PD, Delzenne NM. A polyphenolic extract from green tea leaves activates fat browning in high-fat-diet-induced obese mice. *J Nutr Biochem* 2017;49:15-21.
- Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis* 2008;15(2):300-310.
- Nido SA, Shituleni SA, Mengistu BM, Liu Y, Khan AZ, Gan F, Kumbhar S, Huang K. Effects of selenium-enriched probiotics on lipid metabolism, antioxidative status, histopathological lesions, and related gene expression in mice fed a high-fat diet. *Biol Trace Elem Res* 2016;171(2):399-409.
- Nikbakht E, Khalesi S, Singh I, Williams LT, West NP, Colson N. Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Eur J Nutr* 2018;57(1):95-106.
- Ning C, Liu L, Lv G, Yang Y, Zhang Y, Yu R, Wang Y, Zhu J. Lipid metabolism and inflammation modulated by Vitamin D in liver of diabetic rats. *Lipids Health Dis* 2015;14(1):31.
- Nocianitri KA, Antara NS, Sugitha IM, Sukrama ID, Ramona Y, Sujaya IN. The effect of two *Lactobacillus rhamnosus* strains on the blood lipid profile of rats fed with high fat containing diet. *IFRJ* 2017;24(2):795-802.
- Novelli ELB, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GMX, Rodrigues HG, Mani F, Novelli Filho JLVB. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Laboratory animals* 2007;41(1):111-119.
- Obezite TE, Metabolizması L, Grubu HÇ. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği* 2017:11-19.
- Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao JZ, Abe F, Osawa R. Age-related changes in gut microbiota composition from newborn to centenarian: a cross-sectional study. *BMC Microbiol* 2016;16(1):1-12.

- Ogden CL, Carroll MD. Prevalence of overweight, obesity, and extreme obesity among adults: United States, trends 1960–1962 through 2007–2008. *National Center for Health Statistics* 2010;6(1):1-6.
- Ohta T, Toriniwa Y, Ryumon N, Inaba N, Hirao T, Yamanaka S, Maeno T, Sakakibara W, Sumikawa M, Chiba K, Nakamura A. Maternal high- fat diet promotes onset of diabetes in rat offspring. *Animal Sci J* 2017;88(1):149-155.
- Oi-Kano Y, Iwasaki Y, Nakamura T, Watanabe T, Goto T, Kawada T, Watanabe K, Iwai K. Oleuropein aglycone enhances UCP1 expression in brown adipose tissue in high-fat-diet-induced obese rats by activating β -adrenergic signaling. *J Nutr Biochem* 2017;40:209-218.
- Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin d deficiency/insufficiency in japan: proposal by an expert panel supported by the research program of intractable diseases, ministry of health, labour and welfare, japan, the japanese society for bone and mineral research and the japan endocrine society [opinion]. *J Bone Miner Metab* 2017;35(1):1-5.
- Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, Lopez-Jimenez F. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes Suppl* 2010;34(5): 791–799.
- Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(1):279-285.
- Ooi JH, Li Y, Rogers CJ, Cantorna MT. Vitamin d regulates the gut microbiome and protects mice from dextran sodium sulfate–induced colitis–3. *J Nutr* 2013;143(10):1679-1686.
- Oviedo- Solís CI, Sandoval Salazar C, Lozoya- Gloria E, Maldonado Aguilera GA, Aguilar Zavala H, Beltrán Campos V, Pérez Vázquez V, Ramírez Emiliano J. Ultraviolet light C increases antioxidant capacity of the strawberry (*Fragaria x ananassa*) in vitro and in high fat diet induced obese rats. *Food Sci Nutr* 2017;5(5):1004-1014.
- Parekh PJ, Balart LA, Johnson DA. The influence of the gut microbiome on obesity, metabolic syndrome and gastrointestinal disease. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6(6):1-11.
- Park DY, Ahn YT, Park SH, Huh CS, Yoo SR, Yu R, Sung MK, McGregor RA, Choi MS. Supplementation of *Lactobacillus curvatus* HY7601 and *Lactobacillus plantarum* KY1032 in diet-induced obese mice is associated with gut microbial changes and reduction in obesity. *PloS one* 2013;8(3):e59470.
- Passos MD, Moraes-Filho JP. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arquivos de gastroenterologia* 2017;54(3):255-262.

- Paul J. Role of Inflammation in Obesity and Diabetes. *J Obes Metab* 2018;1(102):1-3.
- Payne AN, Chassard C, Zimmermann M, Müller P, Stinca S, Lacroix C. The metabolic activity of gut microbiota in obese children is increased compared with normal-weight children and exhibits more exhaustive substrate utilization. *Nutrition & diabetes* 2011;1(7):e12.
- Pelczyńska M, Grzelak T, Walczak M, Czyżewska K. Hypovitaminosis D and adipose tissue—cause and effect relationships in obesity. *Ann Agric Environ Med* 2016;23(3):403-409.
- Pendyala S, Walker JM, Holt PR. A high-fat diet is associated with endotoxemia that originates from the gut. *Gastroenterology* 2012;142(5):1100-1101.
- Pereira- Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta- analysis. *Obesity reviews* 2015;16(4):341-349.
- Piaggi P, Vinales KL, Basolo A, Santini F, Krakoff J. Energy expenditure in the etiology of human obesity: spendthrift and thrifty metabolic phenotypes and energy-sensing mechanisms. *J Endocrinol Invest* 2018;41(1):83-89.
- Poutahidis T, Kleinewietfeld M, Smillie C, Levkovich T, Perrotta A, Bhela S, Varian BJ, Ibrahim YM, Lakritz JR, Kearney SM, Chatzigiagkos A. Microbial reprogramming inhibits Western diet-associated obesity. *PloS one* 2013;8(7):e68596.
- Proietto J, Rissanen A, Harp JB, Erondy N, Yu Q, Suryawanshi S, Jones ME, Johnson-Levonas AO, Heymsfield SB, Kaufman KD, Amatruda JM. A clinical trial assessing the safety and efficacy of the CB1R inverse agonist taranabant in obese and overweight patients: low-dose study. *Int J Obes* 2010;34(8):1243-1254.
- Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490(7418):55-60.
- Qin L, Zhao Y, Zhang B, Li Y. Amentoflavone improves cardiovascular dysfunction and metabolic abnormalities in high fructose and fat diet-fed rats. *Food & function* 2018.
- Rabec C, de Lucas Ramos P, Veale D. Respiratory complications of obesity. *Arch Bronconeumol* 2011;47(5):252-261.
- Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. *Physical therapy* 2003;83(3):276-288.
- Ramalingam L, Menikdiwela K, LeMieux M, Dufour JM, Kaur G, Kalupahana N, Moustaid-Moussa N. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *Bba-Mol Basis Dis* 2017;1863(5):1106-1114.

- Ramírez NM, Toledo RC, Moreira ME, Martino HS, dos Anjos Benjamin L, de Queiroz JH, Ribeiro AQ, Ribeiro SM. Anti-obesity effects of tea from *Mangifera indica* L. leaves of the Ubá variety in high-fat diet-induced obese rats. *Biomed Pharmacother* 2017;91:938-945.
- Riva A, Borgo F, Lassandro C, Verduci E, Morace G, Borghi E, Berry, D. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in *Firmicutes* populations. *Environ Microbiol* 2017;19(1):95-105.
- Rocha GL, Crisp AH, de Oliveira MR, Silva CA, Silva JO, Duarte AC, Sene-Fiorese M, Verlengia R. Effect of high intensity interval and continuous swimming training on body mass adiposity level and serum parameters in high-fat diet fed rats. *Sci. World J* 2016.
- Rosas-Villegas A, Sánchez-Tapia M, Avila-Nava A, Ramírez V, Tovar AR, Torres N. Differential effect of sucrose and fructose in combination with a high fat diet on intestinal microbiota and kidney oxidative stress. *Nutrients* 2017;9(4):393.
- Rouxinol-Dias AL, Pinto AR, Janeiro C, Rodrigues D, Moreira M, Dias J, Pereira P. Probiotics for the control of obesity—its effect on weight change. *PBJ* 2016;1(1):12-24.
- Ryz NR, Patterson SJ, Zhang Y, Ma C, Huang T, Bhinder G, Wu X, Chan J, Glesby A, Sham HP, Dutz JP. Active vitamin D (1, 25-dihydroxyvitamin D₃) increases host susceptibility to *Citrobacter rodentium* by suppressing mucosal Th17 responses. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012;303(12):1299-1311.
- Sanapareddy N, Legge RM, Jovov B, McCoy A, Burcal L, Araujo-Perez F, Randall TA, Galanko J, Benson A, Sandler RS, Rawls JF. Increased rectal microbial richness is associated with the presence of colorectal adenomas in humans. *ISME J* 2012;6(10):1858-1868.
- Santacruz A, Marcos A, Wärnberg J, Martí A, Martín- Matillas M, Campoy C, Moreno LA, Veiga O, Redondo- Figuera C, Garagorri JM, Azcona C. Interplay between weight loss and gut microbiota composition in overweight adolescents. *Obesity* 2009;17(10):1906-1915.
- Sanz Y, Santacruz A, Gauffin P. Gut microbiota in obesity and metabolic disorders. *Proc Nutr Soc* 2010;69(3):434-441.
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Karsıdag K, Genc S, Telci A, Canbaz B, Turker F. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28(2):169-180.
- Satman I, Yilmaz MT, Sengul A, Salman S, Uygur S, Bastar I, Dinccag N, Karsıdag K, Ozcan C, TURDEP Group. Obesity prevalence in Turkey. In Turkish Congress on Endocrinology and Metabolism, Antalya, Turkey 1999;19-23.

- Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* 2010;18(1):190-195.
- Segata N, Izard J, Waldron L, Gevers D, Miropolsky L, Garrett WS, Huttenhower C. Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biol* 2011;12:R60.
- Segula D. Complications of obesity in adults: a short review of the literature. *Malawi Med J* 2014;26(1):20-24.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010;90(3):859-904.
- Sena CM, Pereira A, Fernandes R, Letra L, Seiça RM. Adiponectin improves endothelial function in mesenteric arteries of rats fed a high-fat diet: role of perivascular adipose tissue. *Br J Pharmacol* 2017;174(20):3514-3526.
- Shin JH, Nam MH, Lee H, Lee JS, Kim H, Chung MJ, Seo JG. Amelioration of obesity-related characteristics by a probiotic formulation in a high-fat diet-induced obese rat model. *Eur J Nutr* 2017;12:1-0.
- Si X, Zhou Z, Strappe P, Blanchard C. A comparison of RS4-type resistant starch to RS2-type resistant starch in suppressing oxidative stress in high-fat-diet-induced obese rats. *Food Funct* 2017;8(1):232-240.
- Simonds S, Cowley M. The role of leptin signalling in the development of cardiovascular diseases in obesity. 2017.
- Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Investig* 2015;125(5):1790-1792.
- Sözmen K, Ünal B, Ergör G, Sakarya S, Dinç G, Yardım N, Keskinçilic B. Türkiye'de Antropometrik Ölçüm Yöntemlerinin Kardiyovasküler Hastalık Riski İle İlişkisi. *Dicle Univ Tıp Fakül Derg* 2016;43(1).
- Stewart JA, Chadwick VS, Murray A. Investigations into the influence of host genetics on the predominant eubacteria in the faecal microflora of children. *J Med Microbiol* 2005;54(12):1239-1242.
- Stokić E, Hakkak R, Romani A, Kupusinac A, Isenović E. Influence of Vitamin D Deficiency on Cardiometabolic Risk in Obesity. *J Obes Chronic Dis* 2017;1(2):21-30.
- Sun J, Buys NJ. Glucose-and glycaemic factor-lowering effects of probiotics on diabetes: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Br J Nutr* 2016;115(7):1167-1177.
- Sun J, Kato I. Gut microbiota, inflammation and colorectal cancer. *Genes & diseases* 2016;3(2):130-143.
- Tanaka M, Nakayama J. Development of the gut microbiota in infancy and its impact on health in later life. *Allergol Int* 2017;66(4):515-522.

- Tanofsky-Kraff M, Han JC, Anandalingam K, Shomaker LB, Columbo KM, Wolkoff LE, Kozlosky M, Elliott C, Ranzenhofer LM, Roza CA, Yanovski SZ. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *Am J Clin Nutr* 2009;90(6):1483-1488.
- Taş Ü, Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Hofman A, Odding E, Pols HA, Koes BW. Incidence and risk factors of disability in the elderly: the Rotterdam Study. *Preventive medicine* 2007;44(3):272-278.
- Taylor BL, Woodfall GE, Sheedy KE, O'Riley ML, Rainbow KA, Bramwell EL, Kellow NJ. Effect of probiotics on metabolic outcomes in pregnant women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients* 2017;9(5):461.
- Tencerova M, Figeac F, Ditzel N, Taipaleenmäki H, Nielsen TK, Kassem M. High- Fat Diet-Induced Obesity Promotes Expansion of Bone Marrow Adipose Tissue and Impairs Skeletal Stem Cell Functions in Mice. *J Bone Miner Res* 2018.
- Tomas J, Mulet C, Saffarian A, Cavin JB, Ducroc R, Regnault B, Tan CK, Duszka K, Burcelin R, Wahli W, Sansonetti PJ. High-fat diet modifies the PPAR- γ pathway leading to disruption of microbial and physiological ecosystem in murine small intestine. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113(40):E5934-5943.
- Toniazzo AP, Arcego DM, Lazzaretti C, Lampert C, Weis SN, Proto-Siqueira R, Krolow R, Dalmaz C. Sex-specific effects of prepubertal stress and high-fat diet on leptin signaling in rats. *Nutrition* 2017;50:18-25.
- Traversy G, Chaput JP. Alcohol consumption and obesity: an update. *Curr Obes Rep* 2015;4(1):122-130.
- Tsukumoto DM, Carvalho-Filho MA, Carvalheira JB, Prada PO, Hirabara SM, Schenka AA, Araújo EP, Vassallo J, Curi R, Velloso LA, Saad MJ. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(8):1986-1998.
- Tunapong W, Apaijai N, Yasom S, Tanajak P, Wanchai K, Chunchai T, Kerdphoo S, Eaimworawuthikul S, Thiennimitr P, Pongchaidecha A, Lungkaphin A. Chronic treatment with prebiotics, probiotics and synbiotics attenuated cardiac dysfunction by improving cardiac mitochondrial dysfunction in male obese insulin-resistant rats. *Eur J Nutr* 2017.
- Tung YT, Chen HL, Wu HS, Ho MH, Chong KY, Chen CM. Kefir peptides prevent hyperlipidemia and obesity in high fat diet induced obese rats via lipid metabolism modulation. *Mol Nutr Food Res* 2018;62(3):1-9.
- Turer CB, Lin H, Flores G. Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children. *Pediatrics* 2013;131(1):152-161.
- Turnbaugh PJ, Backhed F, Fulton L, Gordon JI. Marked alterations in the distal gut microbiome linked to diet-induced obesity. *Cell host & microbe* 2008;3(4):213-223.

- Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 2009;1(6):1-18.
- Tuzcu Z, Orhan C, Sahin N, Juturu V, Sahin K. Cinnamon polyphenol extract inhibits hyperlipidemia and inflammation by modulation of transcription factors in high-fat diet-fed rats. *Oxid Med Cell* 2017.
- TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması. 2016, <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24573>, 2016.
- Uauy R, Díaz E. Consequences of food energy excess and positive energy balance. *Public Health Nutr* 2005;8(7):1077-1099.
- Ubeda C, Pamer EG. Antibiotics, microbiota, and immune defense. *Trends Immunol* 2012;33(9):459-466.
- Vafa M, Moslehi N, Afshari S, Hossini A, Eshraghian M. Relationship between breastfeeding and obesity in childhood. *J Health Popul Nutr* 2012;30(3):303-310.
- Vanlint S. Vitamin D and obesity. *Nutrients* 2013;5(3):949-956.
- Verma A, Goyal A, Kaur R, Kamboj A, K Jain U. Beneficial Effect Of Vitamin D On High-Fat Diet-Induced Obesity In Wistar Rats. *Asian J Pharm Clin Res* 2016;9(4):337-340.
- Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, De Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia* 2010;53(4):606-613.
- Walker AW, Duncan SH, Leitch EC, Child MW, Flint HJ. pH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human colon. *Appl Environ Microbiol* 2005;71(7):3692-3700.
- Walker JM, Dixit S, Saulsberry AC, May JM, Harrison FE. Reversal of high fat diet-induced obesity improves glucose tolerance, inflammatory response, β -amyloid accumulation and cognitive decline in the APP/PSEN1 mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2017;100:87-98.
- Walker WA, Iyengar RS. Breast milk, microbiota, and intestinal immune homeostasis. *Pediatr Res* 2014;77(1):220-228.
- Walker WA. Mechanisms of action of probiotics. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):87-91.
- Walter S, Kunst A, Mackenbach J, Hofman A, Tiemeier H. Mortality and disability: the effect of overweight and obesity. *Int J Obes* 2009;33(12):1410-1418.
- Wang B, Yao M, Lv L, Ling Z, Li L. The human microbiota in health and disease. *Engineering* 2017;3(1):71-82.

- Wang J, Tang H, Zhang C, Zhao Y, Derrien M, Rocher E, Vlieg JE, Strissel K, Zhao L, Obin M, Shen J. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice. *ISME J*. 2015;9(1):1-15.
- Wang Y, Kuang Z, Yu X, Ruhn KA, Kubo M, Hooper LV. The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock. *Science* 2017;357(6354):912-916.
- Wang Y, Si S, Liu J, Wang Z, Jia H, Feng K, Sun L, Song SJ. The associations of serum lipids with vitamin D status. *PloS one* 2016;11(10):e0165157.
- Wassenaar TM, Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment?. *Lett Appl Microbiol* 2014;59(6):572-579.
- Wiklund P. The role of physical activity and exercise in obesity and weight management: Time for critical appraisal. *J Sport Health Sci* 2016;5(2):151-154.
- Woods SC, Seeley RJ, Rushing PA, D'Alessio D, Tso P. A controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats. *J Nutr* 2003;133(4):1081-1087.
- World Health Organization 2017. BMI classification http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html, 2018.
- World Health Organization 2017. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, 2018.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization; 2000.
- World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 2008.
- Wu CC, Weng WL, Lai WL, Tsai HP, Liu WH, Lee MH, Tsai YC. Effect of *Lactobacillus plantarum* strain K21 on high-fat diet-fed obese mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334(6052):105-108.
- Wu Y, Zhang Q, Ren Y, Ruan Z. Effect of probiotic *Lactobacillus* on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *PloS one* 2017;12(6):e0178868.
- Yadav H, Lee JH, Lloyd J, Walter P, Rane SG. Beneficial metabolic effects of a probiotic via butyrate-induced GLP-1 hormone secretion. *J Biol Chem* 2013;288(35):25088-25097.

- Yang JY, Lee YS, Kim Y, Lee SH, Ryu S, Fukuda S, Hase K, Yang CS, Lim HS, Kim MS, Kim HM. Gut commensal *Bacteroides acidifaciens* prevents obesity and improves insulin sensitivity in mice. *Mucosal Immunol* 2017;10(1):104-116.
- Yao F, Yu Y, Feng L, Li J, Zhang M, Lan X, Yan X, Liu Y, Guan F, Zhang M, Chen L. Adipogenic miR-27a in adipose tissue upregulates macrophage activation via inhibiting PPAR γ of insulin resistance induced by high-fat diet-associated obesity. *Exp Cell Res* 2017;355(2):105-112.
- Yin J, Prabhakar M, Wang S, Liao SX, Peng X, He Y, Chen YR, Shen HF, Su J, Chen Y, Jiang YX. Different dynamic patterns of β -lactams, quinolones, glycopeptides and macrolides on mouse gut microbial diversity. *PLoS one* 2015;10(5):e0126712.
- Yin K, Agrawal DK. Vitamin D and inflammatory diseases. *J Inflamm Res* 2014;7:69-87.
- Yin Y, Yu Z, Xia M, Luo X, Lu X, Ling W. Vitamin D attenuates high fat diet-induced hepatic steatosis in rats by modulating lipid metabolism. *Eur J Clin Invest* 2012;42(11):1189-1196.
- Yin YN, Yu QF, Fu N, Liu XW, Lu FG. Effects of four *Bifidobacteria* on obesity in high-fat diet induced rats. *World J Gastroenterol* 2010;16(27):3394-3401.
- Yosmaoğlu HB, Baltacı G, Derman O. Obez adolesanlarda vücut yağı ölçüm yöntemlerinin etkinliği. *Fizyoterapi Rehabilitasyon* 2010;21(3):125-131.
- Zhang J, Xiao X, Dong Y, Xu T, Wu F. Dietary supplementation with *Lactobacillus plantarum* dy-1 fermented barley suppresses body weight gain in high-fat diet-induced obese rats. *J Sci Food Agric* 2016;96(15):4907-4917.
- Zhang Q, Wu Y, Fei X. Effect of probiotics on glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicina* 2016;52(1):28-34.
- Zhang XL, Wu YF, Wang YS, Wang XZ, Piao CH, Liu JM, Liu YL, Wang YH. The protective effects of probiotic-fermented soymilk on high-fat diet-induced hyperlipidemia and liver injury. *J Funct Foods* 2017;30:220-227.
- Zhang Y, Liu J, Yao J, Ji G, Qian L, Wang J, Zhang G, Tian J, Nie Y, Zhang YE, Gold MS. Obesity: pathophysiology and intervention. *Nutrients* 2014;6(11):5153-5183.
- Zhang Y, Zhang H. The effect of probiotics on lipid metabolism. *InTech* 2013.
- Zweigner J, Schumann RR, Weber JR. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulating the innate immune response. *Microbes Infect* 2006;8(3):946-952.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı



GİZLİ
T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



Sayı : 68489742-604.01-E.29664
Konu : HADYEK Kurul Kararı

30/12/2016

YRD.DOÇ.DR. MEHTAP ÜNLÜ SÖĞÜT
Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme Diyetetik Bölümü

KURUL KARARI

KARAR NO: 13	KARAR TARİHİ: 28.12.2016			
PROJE BAŞLIĞI: Obes Ratlarda Probiyotik İle D Vitaminli Takviyesinin Bağırsak Mikrobiyotası ve D Vitaminli Reseptör Kompozisyonu Üzerine Etkilerinin Deneyad Olarak Araştırılması				
YÜRÜTÜCÜ: Yrd.Doç.Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT	TC NO:			
E-POSTA: mehtap.sogut@omu.edu.tr	MOBİL. TEL: 05437379776			
KURUM: OMU Beslenme ve Diyetetik Bölümü	İÇ HAT TEL NO:			
ARAŞTIRICILAR: (Yürütücü dışındakiler)				
SIRA	İNVAN	ADI SOYADI	TC NO	KURUMU
1	Ary. Gör.	Gül Eda KILINÇ		OMU Sağlık Bilimleri Fak.

- Yukarıda tanımlanan çalışmayı; belirtilen araştırmacılar ile gerçekleştireceğini, ekip dışında başka kişileri HADYEK ten izin alınmadan iştirak ettirmeyeceğini, çalışmanın başından sonuna kadar başkaları ile paylaşmayacağını ve yayın haline dönüştüğünde belirtilen katkı oranına göre yayınlayacağını,
- Üniversitemiz WEB sayfasında güncel haliyle yayınlanacak, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine uygun olarak çalışacağını,
- Onay alınmış Projede belirtilen Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası olan kişilerin haricinde başkalarına Deney/Yaban hayvanlarında herhangi bir işlem yapmayacağını,
- Proje sürecinde işlemlerde ve çalışma ekibinde yapılacak değişiklikler için OMU-EBYS sistemi üzerinden HADYEK'e izin başvurusunda bulunacağını ve onay gelinceye kadar çalışmalarını durdurmeyeceğini,
- Proje onay tarihinden itibaren her 6(altı) ay sonrasında OMU-EBYS sistemi üzerinden HADYEK'e gelişim raporu vereceğini,
- Proje bitim tarihini müteakiben 3 ay içerisinde çalışma sonucunu OMU-EBYS sistemi üzerinden HADYEK'e bildireceğini,
- Bu Proje sürecince, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelere uymayan veya beklenmeyen tarafların bir etik veya olay olduğunda derhal Yerel Etik Kurul'a bildireceğini Kabul ve taahhüt eden kimlik ve iletişim bilgileri yukarıda yazılı yetkililerden Araştırma Projesi, Etik Kurul Üyeleri tarafından OMU HADYEK yönergesinde belirtilen etik ilkelere UYGUN bulunmuştur.

e-İmza
Prof. Dr. FeriAT KOLBAKIR
HADYEK

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü
Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91
Elektronik Ağı: <http://www.omu.edu.tr/>

Kep Adresi: omu@lu01.kep.tr

Feriat KOLBAKIR

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile gerçekleştirilmiştir.
Evrak teyidi <https://ehys.sorgu.omu.edu.tr> adresinden 0050-V.312-0130 koda ile yapılabilir.



KARAR NO: 13	KARAR TARİHİ 28.12.2016
DENEY HAYVANLARI YEREL ETİK KURUL KARAR ONAYI	
PROJE BAŞLIĞI: Obez Ratlarda Probiyotik B6 D Vitamini Takviyesinin Bağırsak Mikrobiyotası ve D Vitamini Reseptör Kompozisyonu Üzerine Etkilerinin Deneysel Olarak Araştırılması	
YÜRÜTÜCÜ: Yrd.Doç.Dr. Mehmet ÖNLÜ SÖĞÜT	
İMZA Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY Öye	KATILMADI Prof. Dr. Mehmet Ender ARITÜRK Öye
KATILMADI Prof. Dr. Ahmet GÜLER Öye	İMZA Prof. Dr. Hasan Tahsin KEÇELİGİL Öye
KATILMADI Prof. Dr. Umur SAKALLIOĞLU Öye	İMZA Prof. Dr. Rüştü Canım GERMİYANOĞLU Öye
İMZA Doç. Dr. Berfin M GÖLCÜ Öye	İMZA Doç. Dr. Yüksel TERZİ Öye
İMZA İnş. Müh. Ahmet CENGİZ Öye	KATILMADI Doç. Dr. Oğuzhan YANAR Öye
İMZA Ecz. Onur Ferhat KARACAN Öye	İMZA Vet. Hek. Mustafa ERMİŞ Öye
İMZA Prof. Dr. Ferihat KOLBAKIR Başkan	

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile oluşturulmuştur.
Evrak teyidi <http://ebysis.org.tr> adresinden 0050-V312-0130 kodu ile yapılabilir.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Gül Eda KILINÇ

Doğum Yeri: MALATYA

Doğum Tarihi: 14/07/1990

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

Lisans: Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü (2010-2014)

Yüksek Lisans- Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü- Beslenme Bilimleri Anabilim Dalı (2016 – Halen)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü (2016-Halen)

e-posta: guleda.kilinc@omu.edu.tr