



ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BESLENME BİLİMLERİ ANABİLİMDALI

**OBEZ RATLARDA PROBİYOTİK KULLANIMININ  
CHEMERİN ADİPOKİNİ VE METABOLİK SENDROM  
ÜZERİNE ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK  
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Menşure Nur ÇELİK**

**Samsun  
Aralık-2017**





ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BESLENME BİLİMLERİ ANABİLİMDALI

**OBEZ RATLARDA PROBİYOTİK KULLANIMININ  
CHEMERİN ADİPOKİNİ VE METABOLİK SENDROM  
ÜZERİNE ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK  
ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Menşure Nur ÇELİK**


**Danışman  
Yrd.Doç.Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT**

**Samsun  
Aralık-2017**

T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

Menşure Nur ÇELİK tarafından Yrd. Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT danışmanlığında hazırlanan "Obez Ratlarda Probiyotik Kullanımının Chemerin Adipokini ve Metabolik Sendrom Üzerine Etkisinin Deneysel Olarak Araştırılması" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından 5 Ocak 2018 tarihinde yapılan sınav ile Beslenme Bilimleri Anabilim Dalı'nda YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. Aslı UÇAR

  
Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Üye: Doç. Dr. Pınar SÖKÜLMEZ KAYA

  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

Üye: Yrd. Doç. Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT

  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

ONAY:

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen ve yukarıda adları yazılı jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

...../...../.....

Prof. Dr. Ahmet UZUN  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde; akademik bilgi, beceri, pratik ve teorik anlamda yetişmemi sağlayan, tez çalışmalarım sırasında gerekli her türlü desteği, yardımı ve fedakarlığı esirgemeyen değerli danışman hocam Yrd.Doç.Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT'e,

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

Çalışmalarım sırasında yardımını, desteğini esirgemeyen ve bilgilerini paylaşan değerli çalışma arkadaşlarım Arş.Gör. Hazal KÜÇÜKKARACA ve Arş.Gör. Gül Eda KILINÇ'a,

Çalışmamızın yürütülmesi esnasında yardımlarından dolayı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi çalışanlarına,

Çalışmalarım esnasında bilgi ve tecrübelerini paylaşan değerli meslektaşım Arş.Gör. Murat GÜRBÜZ'e,

Sadece iyi günümde değil her anımda yanımda olan, sabır gösteren, varlığıyla hayatımı renklendiren manevi kardeşim Dyt. Büşra AYDIN'a,

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve hayatımın tüm aşamalarında bana olan sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen ve sabırlarını sunan sevgili annem, babam, ablam ve kardeşime,

Teşekkür etmekten büyük mutluluk ve onur duyarım.

Bu çalışma, PYO.SBF.1904.17.008 proje numarası ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından desteklenmiştir.

## ÖZET

### **OBEZ RATLARDA PROBİYOTİK KULLANIMININ CHEMERİN ADİPOKİNİ VE METABOLİK SENDROM ÜZERİNE ETKİSİNİN DENEYSEL OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**Amaç:** Deneysel olarak oluşturulan obez rat modellerinde probiyotik takviyesinin; metabolik sendrom bileşenlerinden diyabet, insülin direnci, lipid profili, obezite ile inflamasyon ve chemerin adipokini üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Wistar cinsi her biri 10 adet rattan oluşan 3 farklı deney hayvanı grubu oluşturulmuştur. Grup 1, kontrol grubu; Grup 2, deneysel olarak oluşturulan obez grup; Grup 3 ise obezite indüksiyonundan sonra yüksek yağ içerikli diyetle probiyotik takviyesi yapılan obez gruptur. Ratlarda ağırlık kazanımı ve Vücut Kütle İndeksi (VKİ) hesaplanmıştır. Biyokimyasal yöntemler için ELISA yöntemi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışma sonunda gruplar arasında başlangıç ve son ağırlıklar ile ağırlık değişimleri ve VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Ağırlık kazanımı probiyotik takviyesi sonrasında Grup 3'teki ratlarda  $34,12\pm 3,70$  g iken, Grup 2'deki ratlarda  $53,25\pm 8,35$  g olarak belirlenmiştir ( $p<0,05$ ). Obez ratlarda açlık plazma glukozu, insülin, HOMA-IR değerleri ile total kolesterol, LDL, inflamatuvar belirteçler ve leptin seviyelerinde kontrol grubuna kıyasla artış saptanmıştır. Chemerin adipokin seviyeleri Grup 2'de  $14,31\pm 13,34$  ng/mL; Grup 3'te  $2,67\pm 2,42$  ng/mL'dir ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak, obez ratlarda probiyotik takviyesinin ağırlık kazanımını azalttığı; açlık plazma glukozu, insülin, HOMA-IR, trigliserid ve inflamatuvar belirteçler ile leptin ve chemerin adipokin seviyesi üzerine olumlu etki gösterdiği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Chemerin Adipokin; Metabolik Sendrom; Obezite; Probiyotik

**Menşure Nur ÇELİK, Yüksek Lisans Tezi**  
**Ondokuz Mayıs Üniversitesi - Samsun, Aralık-2017**

## ABSTRACT

### EXPERIMENTAL INVESTIGATION OF THE EFFECT ON THE CHEMERIN ADIPOKINE AND METABOLIC SYNDROME OF PROBIOTIC USE IN OBESE RATS

**Aim:** We aimed to evaluate of the probiotic supplementation effects on chemerin adipokines, inflammation and metabolic syndrome components which diabetes, insulin resistance, lipid profile and obesity in experimental models of obese rats.

**Method:** We formed three groups of experimental animals in Wistar genus, each consisting of 10 rats. Group 1 was control group; Group 2 was the experimentally induced obese group; Group 3 was an obese group probiotic 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.

**Results:** At the end of the study, there was a statistically significant difference between the groups in terms of initial and final weights, weight changes and BMI values ( $p < 0,05$ ). Weight gain was determined as  $34.12 \pm 3.70$  g in Group 3 and  $53.25 \pm 8.35$  g in Group 2 in post probiotic supplementation ( $p < 0,05$ ). In obese rats, fasting plasma glucose, insulin, HOMA-IR values, total cholesterol, LDL, inflammatory markers and leptin levels were found to be increased compared to the control group. Chemerin adipokine levels were  $14.31 \pm 13.34$  ng / mL in Group 2;  $2.67 \pm 2.42$  ng / mL in Group 3 ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** In conclusion, it was showed that probiotic supplementation reduced weight gain; and there was positive effects on the fasting plasma glucose, insulin, HOMA-IR, triglycerides, inflammatory markers, leptin and chemerin adipokine levels.

**Keywords:** Chemerin Adipokine; Metabolic Syndrome; Obesity; Probiotic

**Menşure Nur ÇELİK, Master Thesis**

**Ondokuz Mayıs University - Samsun, December-2017**

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**AKG:** Açlık Kan Glukozu

**BMI:** Body Mass Index

**CCRL2:** Kemokin Reseptör Benzeri 2

**ChemerinR:** Chemerin Reseptörü

**ChemR23:** İnsanlardan İzole Edilen Chemerin Reseptörü

**CMKLR1:** Kemokin Reseptörü 1

**CRP:** C-Reaktif Protein

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**ELISA:** Enzyme-Linked İmmunosorbant Assay

**FAO:** Food and Agriculture Organization

**FIAF:** Fasting Induced Adipocyte Factor

**GLP-1:** Glukagon Like Peptid-1

**GPCR:** G-proteine bağlı bir reseptör

**GPCR-DEZ:** Farelerden İzole Edilen Chemerin Reseptörü

**GPR1:** G Proteinine Bağlanmış Reseptör 1

**HDL:** High Density Lipoprotein

**HOMA-IR:** Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance

**IFN- $\gamma$ :** İnterferon- $\gamma$

**IL-10:** İnterlökin-10

**IL-12:** İnterlökin-12

**IL-18:** İnterlökin-18

**IL-2:** İnterlökin-2



**IL-6:** İnterlökin-6

**KVH:** Kardiyovasküler Hastalıklar

**KZYA:** Kısa Zincirli Yağ Asidi

**LDL:** Low Density Lipoprotein

**LPS:** Lipopolisakkarit

**MetS:** Metabolik Sendrom

**PYY:** Polipeptid Y

**RAR  $\beta/\gamma$ :** Retinoic Acid Receptor  $\beta/\gamma$

**RARRES2:** Retinoik Asit Reseptör Yanıtlayıcı 2

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences

**T2DM:** Tip 2 Diabetes Mellitus

**TBSA:** Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması

**TEKHARF:** Türkiye Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Hipertansiyon Araştırması Risk Faktörleri

**TIG2:** Tazaroten Kaynaklı Gen 2

**TNF- $\alpha$ :** Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$

**TOAD:** Türkiye Obezite Profili Çalışması

**TOHTA:** Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması

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

**TÜİK:** Türkiye İstatistik Kurumu

**VKİ:** Vücut Kütle İndeksi

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	vi
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Obezite .....	3
2.1.1. Obezitenin Tanımı ve Etiyolojisi .....	3
2.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması .....	3
2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi .....	4
2.1.4. Obezitenin Kronik Metabolik Hastalıklar İle İlişkisi .....	5
2.1.5. Obezitenin Çeşitli Fizyolojik Mekanizmalar Üzerine Etkisi .....	7
2.2. Mikrobiyota .....	8
2.2.1. İntestinal Mikrobiyotanın Yapısı ve Değişimini Etkileyen Faktörler .....	8
2.2.2. İntestinal Mikrobiyotanın Enerji Regülasyonundaki İşlevi .....	10
2.2.3. Obezitenin İntestinal Mikrobiyota Üzerine Etkisi .....	10
2.3. Probiyotikler .....	12
2.3.1. Probiyotik Tanımı ve Etkileri .....	12
2.3.2. Probiyotiklerin Enerji Metabolizması Üzerine Etkileri .....	14
2.3.3. Probiyotiklerin İnflamatuvar Belirteçler Üzerindeki Etkileri .....	15
2.3.4. Probiyotiklerin Glukoz Metabolizması Üzerindeki Etkileri .....	16
2.3.5. Probiyotiklerin Lipid Metabolizması Üzerindeki Etkileri .....	16
2.4. Chemerin .....	17
2.4.1. Chemerin Adipokin Yapısı .....	17
2.4.2. Chemerin Adipokin Sentezi .....	17
2.4.3. Chemerin Adipokin Fonksiyonları .....	19
2.4.4. Chemerin Adipokininin Bazı Metabolik Etkileri .....	19
<b>3. MATERYAL-METOT</b> .....	24
3.1. Materyal .....	24
3.1.1. Deney Hayvan Gruplarının Oluşturulması .....	24
3.2. Metot .....	24

3.2.1. Obez Deneş Hayvanı Modelinin Oluşturulması ve Beslenmeleri .....	24
3.2.2. Vücut Ağırlıklarının Belirlenmesi.....	26
3.2.3. Serum Örneklerinde Chemerin, Kan Glukozu, Lipid Profili, İnflamasyon ve Obezite Göstergelerinin Belirlenmesi.....	26
3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	27
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
4.1. Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi.....	28
4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	30
4.3. Obez Gruplarda Chemerin Adipokin Seviyelerinin Değerlendirilen Parametreler İle İlişkisi.....	35
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>39</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>49</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>52</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>72</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>74</b>

## 1. GİRİŞ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunlarından biri olan obezite; temelde alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması ile ortaya çıkan ve adi poz dokunun artması ile karakterize kronik bir hastalıktır (Havel, 2004).

Aşırı besin alımı ve yetersiz fiziksel aktiviteye ek olarak genetik, metabolik, hormonal, psikolojik, çeşitli çevresel faktörler, epigenetik modifikasyonlar ve intestinal mikrobiyotadaki (gastrointestinal sistemde bulunan mikroorganizmalar topluluğu) değişiklikler obezite gelişimine neden olabilmektedir (Turnbaugh ve ark., 2009; Le Chatelier ve ark., 2013; Huypens ve ark., 2016; Ussar ve ark., 2016).

Obezitede adiposit hipertrofisi ve hiperplazi olarak adlandırılan aşırı yağ dokusu birikimi, yağ depoları içindeki hassas mikro ortamı düzensizleştirerek fizyolojik süreçleri etkilemektedir. Bu durum patojenik adipositlerin ve yağ dokusuyla ilgili bozuklukların başlamasına sebep olan adipozopatiye neden olmaktadır (Roh ve ark., 2007). Chemerin, adipogenezin ve adiposit metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilen yakın zamanda keşfedilmiş bir adipokindir (Goralski ve ark., 2007; Piya ve ark., 2013). Adipogenez ile chemerin ekspresyonu ve sekresyonu artmaktadır (Chang ve ark., 2016). Bu nedenle obezite, Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM), kardiyovasküler hastalıklar, inflamasyon, metabolik sendrom ve daha birçok hastalıkla ilişkisi bulunan chemerin adipokininin dolaşımdaki seviyelerini belirlemek ve düzeylerini kontrol etmek önem taşımaktadır (Ernst ve ark., 2010; El-Mesallamy ve ark., 2011). Literatür taramasından elde edilen bilgiler chemerin adipokini seviyesinin yukarıda belirtilen hastalıklarda incelenen belirteçlerle pozitif korelasyon gösterdiği yönündedir. Temelde obeziteyi önleyici yaklaşımların T2DM, kardiyovasküler hastalıklar, inflamasyon ve metabolik sendrom belirteçlerinde de iyileşme sağlayabileceği bilgisi mevcuttur (Stejskal ve ark., 2008; Bauer ve ark., 2012; Li ve ark., 2014).

Son yıllarda obezite ve ilişkili hastalıkların önlenmesinde veya tedaviye destek amacıyla çalışılan önemli konularından birisi intestinal mikrofloradır. Çalışmalar 1900'lerde Robert Koch ve Ilya Mechnikov'un, intestinal mikroflora bakterileri ile konak arasındaki etkileşimleri keşfetmesiyle başlamıştır. Bu süreç intestinal mikroflora bakterilerinin düşük düzey inflamasyonu tetikleyerek insülin direnci ve obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların altta yatan sebebi olduğunun keşfedilmesine kadar

ilerlemiştir. İntestinal mikrofloranın çeşitli yollarla (antibiyoterapi, prebiyotik ve probiyotik kullanımı gibi) düzenlenmesi ile obezite ve ilişkili hastalıkların tedavisindeki etkinliği, hayvan çalışmalarından sonra insan çalışmalarıyla da araştırılmaktadır (Buchwald ve ark., 2004).

Yeterli miktarlarda alındıklarında sağlığa yararlı etkileri olan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanan probiyotiklerin yağ depolanmasını azaltıp doyumluk ve enerji harcanmasını artırarak obezite riskini azaltacak potansiyele sahip olduğu düşünülmektedir (Sanchez ve ark., 2017). Probiyotiklerin intestinal mikrobiyotayı düzenleme, insülin sinyalini olumlu yönde etkileme ve kolesterolü düşürme eğilimi ile; metabolik sendrom, T2DM ve obeziteyi etkileyebildiği bilinmektedir. Hayvan çalışmalarından elde edilen kanıtlara göre, yüksek yağ içerikli diyet uygulamalarında probiyotik takviyesi kilo artışını kısmen azaltmakta, obezite ve ilişkili hastalıklarla ilgili parametreleri (inflamasyon, lipid profili, açlık kan glukozu, insülin ve leptin) olumlu yönde etkilemektedir. (Lecomte ve ark., 2015; Núñez ve ark., 2015).

Bu bilgilerden hareketle planladığımız tez çalışmamızda; yüksek yağ içerikli diyet uygulaması ile deneysel olarak oluşturulacak obez hayvan (rat) modellerinde probiyotik takviyesinin; diyabet, insülin direnci, lipid profili, obezite, inflamasyon ve chemerin adipokininin serum seviyesi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Obezite

#### 2.1.1. Obezitenin Tanımı ve Etiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre obezite; anormal veya aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2017).

Bazı çevresel ve davranışsal faktörler besin seçimini, enerji alımını ve harcamasını etkileyerek obezite nedeni olabilmektedir. Obezite ve aşırı kilolu olmanın temel nedeni, alınan ve harcanan enerji arasında enerji dengesizliği oluşmasıdır (WHO, 2017). Harcanan enerjiyi aşan bir enerji alımı, vücut ağırlığı artışı ile birlikte pozitif enerji dengesine yol açmaktadır (Hill, 2006). Yüksek yağlı ve enerjisi yoğun besin alımının artması, iş koşulları, ulaşım şeklinin değiştirilmesi ve kentleşmenin artması nedeniyle fiziksel hareketsizlik oranında artış obezitenin temel sebepleri olarak belirtilmektedir. Diyet ve fiziksel aktivitedeki değişiklikler genellikle sağlık, tarım, ulaşım, çevre, gıda işleme, dağıtım, pazarlama ve eğitim gibi sektörlerde kalkınma ve destekleyici politikaların eksikliği ile ilişkili çevresel ve toplumsal değişimlerin sonucudur (WHO, 2017).

#### 2.1.2. Obezitenin Sınıflandırılması

Obezitenin ölçütü olarak sıklıkla vücut ağırlığının (kg) boyun karesine ( $m^2$ ) bölünmesiyle elde edilen vücut kütle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır (Pekcan ve ark., 2013). VKİ, yetişkinlerin hem cinsiyet hem de tüm yaşları için aynı olduğundan fazla kilolu olma ve obezitede genel nüfus için en yararlı ölçümü sağlamaktadır (WHO, 2017). Dünya çapında yaygın olarak kullanılmasına rağmen vücut kompozisyonunu (kas/yağ oranı vb.) yansıtmaması nedeniyle aynı VKİ düzeyine sahip olduğu halde, kas oranı ve yağ oranının farklı olması bireyleri farklı sağlık riskleri ile karşı karşıya bırakmaktadır (Holt ve Hanley, 2012). Yağ oranının vücuttaki dağılımı obezite ve ilişkili hastalıklar ile yakından bağlantılıdır. Vücuttaki yağ birikimine göre obezite jinoid ve android olmak üzere 2 tip olarak sınıflandırılmaktadır. Jinoid tip obezite; yağ hücre sayısında artış (hiperplazi) (WHO, 2000); android tip ise yağ hücrelerinin büyümesi (hipertrofi) ile karakterizedir (Ogden ve ark., 2012).

DSÖ'ne göre obezite değerlendirilmesinde;  $VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$  olan bireyler fazla kilolu,  $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  olanlar ise obez olarak tanımlanmaktadır (WHO, 2017).

**Tablo 1.** Yetişkinler için uluslararası VKİ sınıflaması (WHO, 2017)

Sınıflandırma	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	
	Temel kesişim noktaları	Geliştirilmiş kesişim noktaları
Zayıf (düşük ağırlıklı)	<18,50	<18,50
Aşırı düzeyde zayıflık	<16,00	<16,00
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
Toplu, hafif şişman, fazla kilolu	≥ 25,00	≥ 25,00
Şişmanlık öncesi (Hafif obez)	25,00 – 29,99	25,00 – 27,49
		27,50 – 29,99
Şişman (Obez)	≥ 30,00	≥ 30,00
Şişman (I. Derece)	30,00 – 34,99	30,00 – 32,49
		32,50 – 34,99
Şişman (II. Derece)	35,00 – 39,99	35,00 – 37,49
		37,50 – 39,99
Şişman (III. Derece)	≥ 40,00	≥ 40,00

### 2.1.3. Obezitenin Epidemiyolojisi

Obezite, birçok hastalığa zemin hazırlamakla birlikte yaşam kalitesini düşüren ve mortaliteyi arttıran bir sağlık sorunudur. Her yıl en az 2,8 milyon insanın mortalite sebebi olarak ortaya çıkmaktadır. Obezite; T2DM, iskemik kalp hastalığı ve bazı kanser türlerine zemin hazırlamaktadır (WHO, 2017).

DSÖ 2016 verilerine göre obezite prevalansı, 1975 ve 2016 yılları arasında yaklaşık üç kat artış göstermiştir. 18 yaş ve üzeri 1,9 milyar yetişkinin fazla kilolu, 650 milyondan fazla yetişkinin obez olduğu rapor edilmiştir. Genel olarak, dünya yetişkin nüfusunun yaklaşık % 13'ü (erkeklerin % 11'i ve kadınların % 15'i) obez, % 39'u (erkeklerin % 39'u ve kadınların % 40'i) ise aşırı kilolu olarak belirlenmiştir (WHO, 2017).

2010 yılında 540 merkezde 26.500 erişkinin katılımı ile gerçekleştirilen TURDEP-II çalışmasında, obezite prevalansının büyük oranda arttığı ortaya konmuştur. TURDEP-II çalışması ile Türkiye'de 12 yılda obezite oranı kadınlarda % 34 artış ile % 44,2; erkeklerde ise % 107 artış ile % 27,3 seviyesine ulaşmıştır (Satman ve ark., 2002; 2013).

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA)-2010 sonuçlarına göre ülkemizde obezite ve kilolu olma/hafif şişmanlık görülme sıklığı sırasıyla, erkek bireylerde % 20,5 ve % 39,1, kadınlarda ise % 41,0 ve % 29,7 olarak saptanmıştır. Yetişkin bireylerin tamamında obezite görülme sıklığı % 30,3; hafif şişmanlık görülme sıklığı ise % 34,6'dır (TBSA, 2010).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2016 verilerine göre obezite oranı erkeklerde % 23,9; kadınlarda % 15,2 olup ülke genelinde bu oran % 19,6'dır. (TÜİK, 2016).

#### **2.1.4. Obezitenin Kronik Metabolik Hastalıklar İle İlişkisi**

Obezite, aşırı vücut ağırlığından ziyade adipozite (vücut yağının aşırı birikimi) ile karakterize, karmaşık, çok etkenli bir sağlık sorunudur (Gómez-Ambrosi ve ark., 2012). Obezitenin derecesi arttıkça, hem kronik metabolik hastalıkların görülme sıklığı artmakta, hem de beklenen yaşam süresi kısalmaktadır. Pek çok çalışmada toplumdaki farklı ırk, alışkanlık ve hastalık öyküsüne sahip bireylerin beklenen yaşam süreleri karşılaştırılmış, her gruba obezite etkeni de dahil edildiğinde sonuçların değiştiği gözlenmiştir (Butland ve ark., 2007). Obezite ve ilişkili hastalıkların başında; Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH), T2DM, kas-iskelet bozuklukları ve bazı kanserler gelmektedir (WHO, 2017). Obezitenin koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon riskini yaklaşık 2-3 kat, T2DM, dislipidemi ve insülin direnci riskini ise 3 kattan fazla arttırdığı bilinmektedir. Ayrıca yeni tanı alan T2DM'li bireylerin % 80'den fazlasının etyolojisinde obezite olabileceği tahmin edilmektedir (Holt ve Hanley, 2012). T2DM ve KVH riskini artıran aterojenik dislipidemi, artmış kan basıncı ve kan glukozu ile birlikte protrombotik ve proinflamatuvar durumun artışı ile karakterize hastalıklar bütünü Metabolik Sendrom (MetS) olarak tanımlanmaktadır (Grundy ve ark., 2004; Alberti ve ark., 2009; Westerink ve ark., 2014). MetS'in etiyolojisi multifaktöriyeldir ve diyet dışında konak genetiği ve çevresel faktörler gibi diğer değişkenlerin de etken olduğu düşünülmektedir (Sonnenburg ve Backhed, 2016). Obezite ile ilişkili hastalıklar ve komplikasyonları Tablo 2'de özetlenmiştir.



**Tablo 2.** Obezite ile ilişkili hastalıklar ve komplikasyonlar (Kushner, 2008)

<b>Hastalıklar</b>	<b>Komplikasyonlar</b>
<b>Kardiyovasküler</b>	Hipertansiyon Konjestif Kalp Yetmezliği Kor Pulmonale Koroner Arter Hastalığı Pulmoner Emboli Atriyal Fibrilasyon
<b>Gastrointestinal</b>	Gastroözofageal Reflü Hastalığı Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Kolelitiazis Herniler Kolon Kanseri
<b>Endokrinolojik</b>	Tip 2 Diabetes Mellitus Metabolik Sendrom Dislipidemi Polikistik Over Sendromu
<b>Pulmoner</b>	Obstrüktif Uyku Apnesi Dispne Hipoventilasyon Sendromu Astım
<b>Kas iskelet sistemi</b>	Gut ve Hiperürisemi Osteoartrit İmmobilite Karpal Tünel Sendromu
<b>Genitoüriner</b>	Üriner Stres İnkontinans Obezite İlişkili Glomerülopati Hipogonadizm (Erkek) Meme ve Uterus Kanseri Gebelik Komplikasyonları
<b>Nörolojik</b>	İnme İdyopatik İntrakraniyal Basınç Artışı Demans

**Tablo 2.** Obezite ile ilişkili hastalıklar ve komplikasyonlar (Kushner, 2008) (devamı)

<b>Dermatolojik</b>	Strialar Pigmentasyon (bacaklarda staza bağlı) Lenfödem Sellülit İntertrigo Karbonkül Akantozis nigrikans
<b>Psikososyal</b>	Depresyon Anksiyete

Obezitenin önlenmesinde uygulanan tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz, davranış değişikliği, farmakolojik ve cerrahi yöntemler (Pekcan, 2013) ile ağırlık kaybı sağlansa bile, ulaşılan kilonun korunması konusunda başarısızlık oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir (Holt ve Hanley, 2012).

### **2.1.5. Obezitenin Çeşitli Fizyolojik Mekanizmalar Üzerine Etkisi**

Endokrin bir organ olarak bilinen adipoz doku (yağ dokusu), trigliserid içeren bir enerji deposudur (Wang ve ark., 2008; Lancha ve ark., 2012). Beyaz ve kahverengi olmak üzere 2 tür adipoz doku bulunmaktadır. Beyaz adipoz doku enerji deposu olarak görev yapmakta, kahverengi adipoz doku ise termogenezde rol oynamaktadır. Adipoz doku iştah, vücut ağırlığı, büyüme, çoğalma, immünite gibi birçok fizyolojik süreci ürettiği çeşitli moleküller aracılığıyla kontrol etmektedir (Sell ve ark., 2004). Adipoz doku miktarı ile birlikte adipozite dağılımı da obezite ile ilişkili komorbiditelerin insidansının önemli bir belirleyicisidir (Rodríguez ve ark., 2007).

Literatürde intestinal mikrobiyota (gastrointestinal sistemde bulunan mikroorganizmalar topluluğu) bileşiminin ve çeşitliliğinin kilo kaybı ve beyaz adipoz dokuda azalma hepatik lipid metabolizmasında değişiklik, plazma lipoprotein seviyelerinde azalma ve glikolizde artış sağlayarak konak metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir (Lee ve ark., 2006; Martin ve ark., 2008; Nieuwdorp ve ark., 2014). Obezite ve adipoz doku arasındaki çift yönlü etkileşimde olduğu gibi obezite ve intestinal mikrobiyota arasında da benzer bir etkileşim mevcuttur.

İntestinal mikrobiyotayı düzenlemek için kullanılan probiyotiklerin, obezite ve ilişkili hastalıkların kontrolü ile önlenmesinde yararlı olabileceği düşünülmektedir (Aggarwal ve ark., 2013). Probiyotik desteğinin etkisini anlamak, olası sonuçlarını tahmin etmek ve kilo kontrolü amaçlı kullanmak için, altta yatan mekanizmayı anlamak önem taşımaktadır (Arora ve ark., 2013; Le Barz ve ark., 2015). Anti-obezite potansiyeline sahip “en iyi” probiyotik suş seçimi konusunda tartışmalar mevcuttur. *Lactobacillus* cinsi ile kilo artışı arasındaki nedensel ilişki tartışma konusu olmuştur (Million ve ark., 2012). Son yıllarda ağırlık kazanımı veya koruması ile ilişkili 13 farklı *Lactobacillus* suşunun tüm genomları analiz edilmiş ve ağırlık üzerindeki etkileri incelenmiştir. Fruktoz veya glukoz katabolizmasına etkileri, oksidatif strese karşı savunma yetenekleri ve lipid metabolizmasına katılan bakteriyosinler veya enzimlerin üretimi konusunda belirgin farklılıklar gözlemlenmiştir (Drissi ve ark., 2014). *Bifidobacterium* suşlarında da vücut ağırlığı üzerine benzer yanıt gözlenmiştir (Yin ve ark., 2010; An ve ark., 2011; Chen ve ark., 2012; Bordoni ve ark., 2013).

## **2.2. Mikrobiyota**

İnsanlarda bulunan mikroorganizmaların tamamına “mikrobiyota”, mikroorganizmaların genomuna “mikrobiyom” adı verilmektedir (Belkaid ve Hand, 2014). Mikrobiyota; coğrafi köken, genetik, doğum şekli, yaş, yaşam tarzı, beslenme, antibiyotik kullanımı ve geçirilen hastalıklar gibi kişinin yaşamı boyunca değişen endojen ve ekzojen faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Ottman ve ark., 2012; Hollister ve ark., 2014).

İnsan vücudunda bulunan  $10^{14}$  trilyondan fazla bakterinin (Leser ve Mølbak, 2009) cilt, genitoüriner, gastrointestinal ve solunum yollarında bulunduğu tahmin edilmektedir (Hull ve Chow, 2007; Verstraelen, 2008; Neish, 2009; Chiller ve ark., 2001). Mikrobiyota içinde özellikle intestinal mikrobiyota, tüm insan genomundan yaklaşık 150 kat daha fazla gen taşıyan önemli bir organ olarak düşünülmektedir (O’Hara ve Shanahan, 2006; Ursell ve ark., 2014).

### **2.2.1. İntestinal Mikrobiyotanın Yapısı ve Değişimini Etkileyen Faktörler**

İntestinal mikrobiyota sayısız fizyolojik olayı düzenleyen ve farklı konakçı işlevlerini etkileyen bir organ olarak düşünülmektedir (Eckburg ve ark., 2005). Her insana özgü içeriği ve dağılımı bulunmaktadır (Ottman ve ark., 2012). İnsan intestinal

mikrobiyotası ağırlıklı olarak *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* filumuna ait olan ve farklı çevresel parametrelere göre değişebilen büyük çeşitlilikte bakteri taksonuna sahip bir biyoreaktör olarak ele alınmaktadır (Ley ve ark., 2006). İntestinal mikrobiyotanın üyeleri vitamin, kısa zincirli yağ asidi (KZYA), konjuge linoleik asit üretimi, aminoasit sentezi, safra asitlerinin biyotransformasyonu, sindirilemeyen besinlerin fermentasyonu ve hidrolizi, immün sistemin düzenlenmesi, amonyak sentezi ve detoksifikasyon gibi biyolojik ve kimyasal süreçlerde rol almaktadırlar (Ottoman ve ark., 2012).

Bağırsak bariyer homeostazı, besin emilimi ve yağ dağılımının modülasyonu da dahil olmak üzere, bağırsak fizyolojisinin konak ile mikroorganizmalar arasındaki karşılıklı ilişkiden etkilendiği düşünülmektedir (Arpaia ve ark., 2013; Ze ve ark., 2013). Ayrıca intestinal mikrobiyotanın enerji metabolizmasını, yağ depolamasını düzenlediği ve obezite ile ilişkili metabolik bozuklukların gelişiminde bir etken olduğu görüşü de mevcuttur (Le Chatelier ve ark., 2013).

Obezite; yüksek trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolestrol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolestrol, yüksek tansiyon ile artmış kan glukozu ve insülin seviyeleri gibi farklı risk faktörleri yoluyla metabolik sendrom riskini artırmaktadır. Aynı zamanda intestinal mikrobiyotanın metabolik sendrom gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerden biri olduğu da güncel çalışmalarla ortaya konmaktadır (Sonnenburg ve Backhed, 2016).

Obezitenin etyolojisini daha iyi anlamak ve yeni tedavi yöntemleri geliştirmek için diyet, intestinal mikrobiyota ve obezite arasındaki güçlü bağlantı son yıllarda önemli bir araştırma konusu olmuştur (Sonnenburg ve Backhed, 2016; Cani ve Everard, 2016). Özellikle son metagenomik temelli çalışmalarda, intestinal mikrobiyota; sadece enerji dengesini değil aynı zamanda bağışıklık ve bağırsak bariyer işlevlerini de etkileyerek tüm vücut metabolizmasını etkileyen bir faktör olarak ele alınmaktadır (Backhed ve ark., 2004; Turnbaugh ve ark., 2006).

İntestinal mikrobiyota üyeleri arasındaki homeostaz durumunun bozulması dengesizliklere neden olabilmekte ve bu durum disbiyozis olarak adlandırılmaktadır (Tamboli ve ark., 2004). Disbiyozis gastroenterolojik, nörolojik, solunum, metabolik, hepatik ve kardiyovasküler hastalıklara kadar değişen çeşitli hastalıkların gelişimi ile ilişkilidir (DuPont ve DuPont, 2011).

### **2.2.2. İntestinal Mikrobiyotanın Enerji Regülasyonundaki İşlevi**

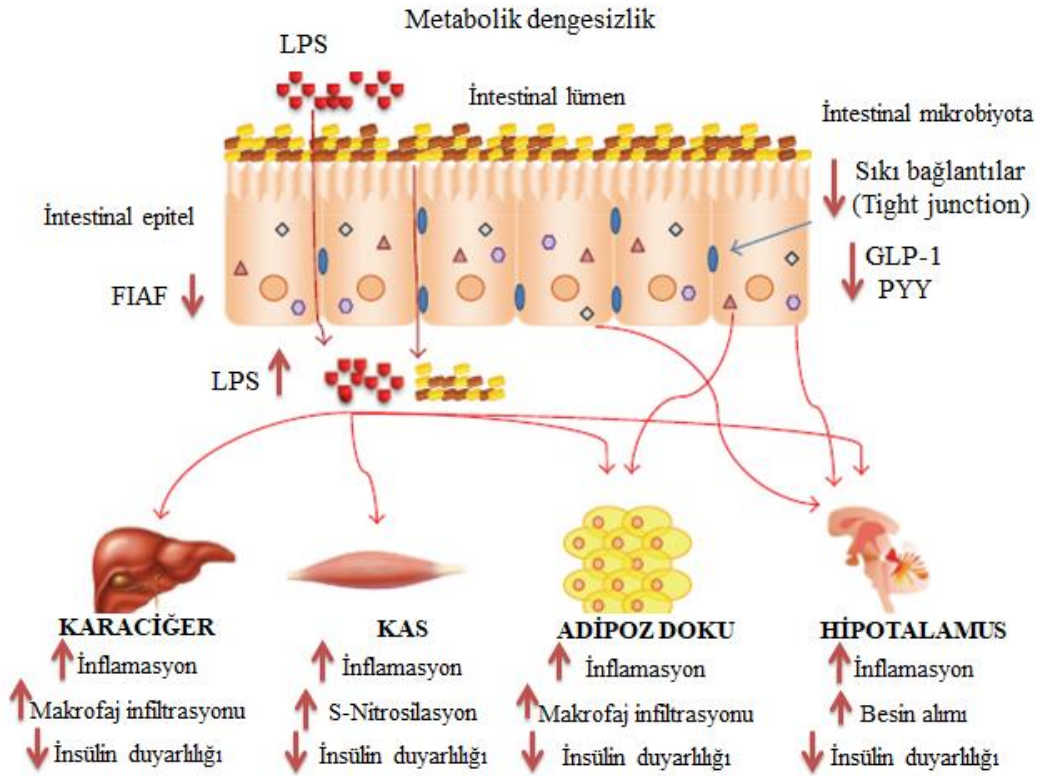
Diyet, mikrobiyota ve obezite arasında güçlü bir ilişkinin olduğu bilinmektedir (Khan ve ark., 2016). İnsanların önemli bir enerji kaynağı olan karbonhidratların diyetle alınan mono-, oligo- veya polisakkarit formlarını indirgeme ve kullanma yetenekleri çok düşüktür (Koropatkin ve ark., 2012). Sakkarolitik mikroorganizmalar olarak adlandırılan intestinal mikrobiyota bakterileri bu kompleks glikanları parçalamakta ve konak için glukoz, kolesterol ve lipid metabolizmasını etkileyen çeşitli KZYA'ni oluşturmaktadır (Tremaroli ve Backhed; 2012; David Ríos-Covián ve ark., 2016). KZYA'leri yeterli miktarda bulunduğu konağın sağlığı olumlu yönde etkilemektedir (Havenaar ve ark., 2011). Enerji metabolizmasının düzenleyicileri olarak görev yapabilen KZYA'leri, glukozu ek olarak metabolik yakıt olarak da kullanılabilirler (Caesar ve ark., 2012; Inoue ve ark., 2014). Ayrıca sağlıklı bireylerde KZYA'leri diyetten elde edilen toplam enerjinin yaklaşık % 10'unu oluşturmakta (Tilg ve Adolph, 2015) ve yağ olarak depolanmaktadır (den Besten ve ark., 2013). KZYA'lerinden bütirat, kolon epitelini için enerji substratı iken asetat ve propiyonat periferik dokular için substrattır (den Besten ve ark., 2013).

Genel bir varsayım olarak toplam enerjisinin % 30'undan fazlasının yağdan karşılandığı bir diyet, obezite gelişimine katkıda bulunmaktadır (Hariri ve Thibault, 2010). Obez ve zayıf bireylerin mikrobiyotalarını ayıran durum intestinal mikrobiyota üyelerinin fermentasyon yeteneğidir. Bu yetenek selüloz, ksilanlar, dirençli nişasta ve inülin gibi sindirilemeyen karbonhidratların; kolondaki anaerobik bakteriler tarafından fermente edilerek oluşturulan KZYA üretimine bağlıdır (Tremaroli ve ark., 2012; den Besten ve ark., 2013). KZYA'leri hepatik de novo liponeogenezi uyararak trigliserid depolamasını düzenler, böylelikle enerji depolaması ve adipoziteye sebep olur (Backhed ve ark., 2004). İntestinal mikrobiyotanın diyet değişiklikleri ile hızla modifiye edildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Walker ve ark., 2011; Wu ve ark., 2011; David ve ark., 2014).

### **2.2.3. Obezitenin İntestinal Mikrobiyota Üzerine Etkisi**

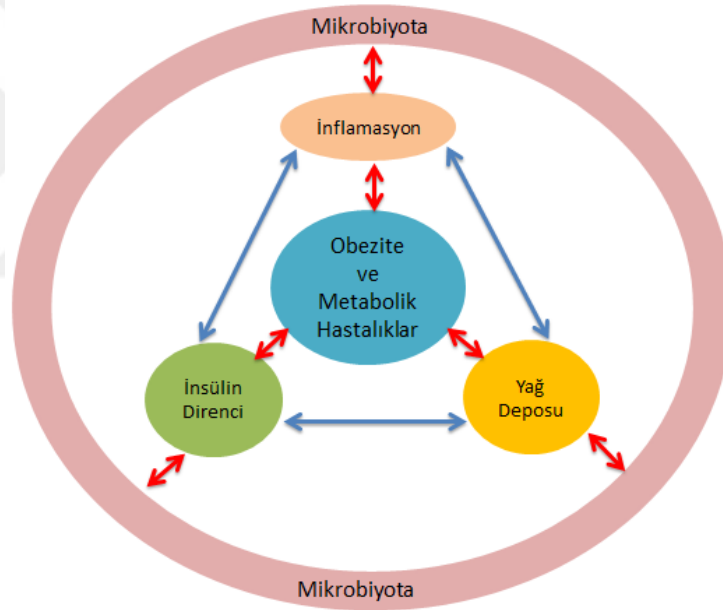
Yüksek enerjili beslenme ve obezite gibi mikrobiyotada değişikliğe neden olan sorunların varlığı bu problemlerle ilişkili olayların başlamasını ve ilerlemesini kolaylaştırmaktadır (Cani ve ark., 2008; Carvalho ve Saad, 2013). Bu süreçte, bağırsak epitelindeki sıkı bağlantıların (tight junction) ekspresyonunun azalması ile bağırsak

permeabilitesi artmakta ve bu yolla bağırsakta yer alan mikroorganizmalar ve ürünleri dolaşıma geçmektedir. Böylece inflamasyon, karaciğer ve adipoz doku da immun hücre infiltrasyonu ile kendini gösteren bir immun yanıt tetiklenmektedir (Brun ve ark., 2007; Milanski ve ark., 2009; Kim ve ark., 2012). Bu yanıt, farklı dokularda çeşitli mekanizmalarla insülin direncine yol açmaktadır. Obez bireylerde hipotalamusta yiyecek alımının düzenlenmesi, insülin ve leptin direncinin etkileriyle bozulmakta ve bağırsaktan salgılanan GLP-1 (Glukagon Benzeri Peptid-1) ve PYY (Polipeptid Y) gibi anorektik hormonlarının ekspresyonu baskılanmaktadır (Delzenne ve ark., 2005; Gee ve Johnson, 2005; Cani ve ark., 2007). Ayrıca obez bireylerde yağ depolanması ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görev alan FIAF'ın [Fasting Induced Adipocyte Factor (yağ doku lipoprotein-lipazı)] intestinal ekspresyonu da bakteriler aracılığıyla azalmaktadır (Bäckhed ve ark., 2004; Carvalho ve Saad, 2013). Obezite ve ilişkili metabolik olaylarda intestinal mikrobiyotanın rolüne ilişkin mekanizma Şekil 1'de gösterilmektedir.



**Şekil 1.** Obezite ve ilişkili metabolik olaylarda intestinal mikrobiyotanın rolü (Carvalho ve Saad, 2013) (LPS:Lipopolisakkarit, FIAF:Fasting Induced Adipocyte Factor, GLP-1:Glukagon Benzeri Peptid-1, PYY:Polipeptid Y)

Birçok deneysel ve klinik çalışma, mikrobiyota kompozisyonu ile hiperlipidemi arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu ilişkinin olası mekanizmaları; disbiyozis sonucu KZYA artışı, safra asit konjugasyonunda dengesizlik ve Lipopolisakkarit (LPS) ile oluşan inflamasyonun kronik süreçte oluşturduğu hormonal ve metabolik etkiler olarak bildirilmektedir. Mikrobiyotada yer alan mikroorganizmaların fermantasyonu sonucu oluşan KZYA'lerinden bütirat ve asetat, kolesterol sentezini indüklerken; propiyonat, glukoz sentezinde substrat olarak kullanılıp kolesterol sentezini inhibe etmektedir (den Besten ve ark., 2013). Obez bireylerde yüksek yağ içerikli diyet sonucu oluşan LPS, adipoz dokuda proinflamatuvar makrofajları, Tümör Nekrozis Faktör-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ve İnterlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinleri artırmaktadır (Xu ve ark., 2003). Mikrobiyotanın obezite ve ilişkili hastalıklardaki rolü Şekli 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. Mikrobiyotanın obezite ve ilişkili hastalıklardaki rolü (Boulangé ve ark., 2016)

## 2.3. Probiyotikler

### 2.3.1. Probiyotik Tanımı ve Etkileri

Probiyotik kelimesi 1965 yılında Latince "pro (için)" ve Yunanca "bios (yaşam)" kelimelerinden oluşmuştur ve yaşam için anlamına gelmektedir (Ceyhan ve Alic, 2012). DSÖ/FAO probiyotikleri; yeterli miktarda alındıklarında konak sağlığı üzerine yararlı etkiye sahip canlı mikroorganizmalar olarak tanımlamaktadır (Hill ve

ark., 2014). Probiyotik özelliği nedeniyle yaygın olarak kullanılan bakteri suşları arasında;

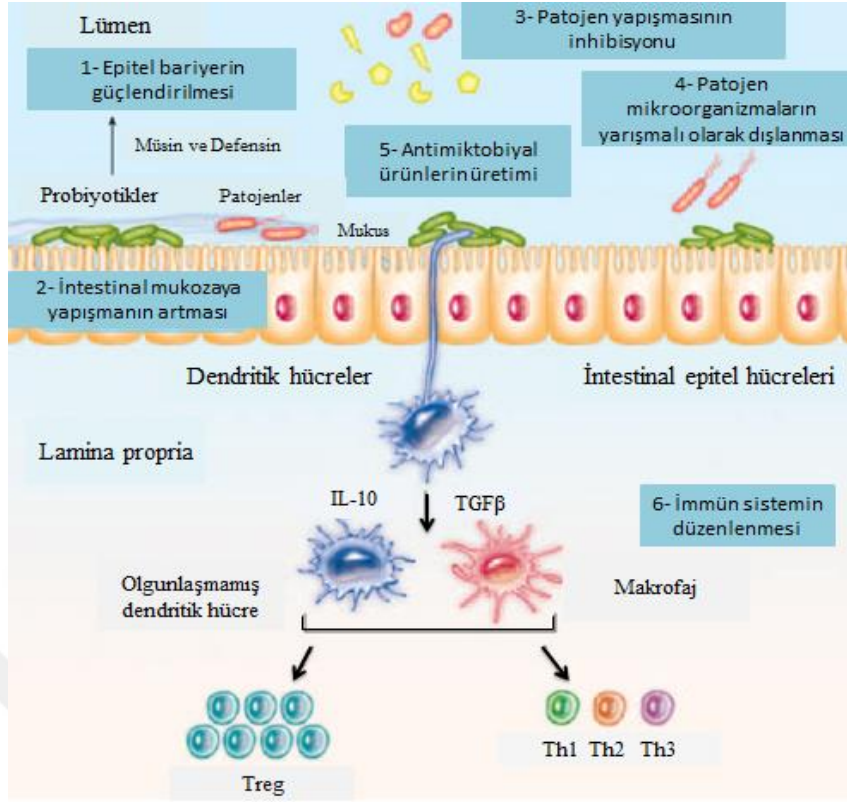
- *Lactobacillus* türleri (*L. reuteri*, *L. casei*, *L. fermentum*)
- *Bifidobacterium* türleri (*B. bifidum*, *B. breve*, *B. infantis*)
- *Pediococcus* türleri (*P. cerevisiae*, *P. pentosaceus*)
- *Bacillus* türleri (*B. subtilis*, *B. lentus*, *B. pumilus*)
- *Streptococcus* türleri (*S. cremoris*, *S. lactics*, *S. diacetylactis*)
- *Bacteriodes* türleri (*B. capillus*, *B. suis*, *B. ruminicola*)
- *Propionibacterium* türleri (*P. shermanii*, *P. freudenreichii*)
- *Leuconoctoc mesentoroides*
- Küfler (*Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*)
- Mayalar (*Saccharomyces cerevisiae*, *Candida torulopsis*) sayılabilir (Li ve

ark., 2016).

Probiyotikler, çeşitli bağırsak hastalıkları için önleyici veya terapötik seçenekler olarak önemli olmakla birlikte bu etkilerden sorumlu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır (Bermudez-Brito ve ark., 2012).

Probiyotiklerin çeşitli mikroorganizmalar üzerindeki antagonistik etkilerinin altında yatan bazı önemli etki biçimleri arasında intestinal mikrobiyota modifikasyonu, mukoza ve epitele rekabetçi yapışma, bağırsak epitel bariyerini güçlendirme ve konağın bağışıklık sistemini modüle etmek sayılabilir (Bermudez-Brito ve ark., 2012). Probiyotiklerin etki mekanizması Şekil 3'te gösterilmektedir.





Şekil 3. Probiyotiklerin etki mekanizması (Bermudez-Brito ve ark., 2012)

Probiyotikler antitoksijenik, antimikrobiyal, antiinflamatuvar, intestinal mikrobiyotanın düzenlenmesi, immün sistemin modülasyonu gibi direk enzimatik ve metabolik etkileri sonucunda, metabolik parametrelerde iyileşmeler sağlamaktadır (Commane ve ark., 2005; Cano-Garrido ve ark., 2015; Marchesi ve ark., 2015; Li ve ark., 2016). Birçok çalışmada, probiyotik kullanımının intestinal mikrobiyota fermantasyonunu iyileştirdiği, açlığı azalttığı, postprandiyal glukoz cevabını düzelttiği, ağırlık kaybı, enerji alımında azalma, glukoz toleransında artış sağladığı gösterilmiştir (Lee ve ark., 2006; Parnell ve Rimer, 2009; Yoo ve ark., 2013; Tilg ve ark., 2014; Li ve ark., 2016).

### 2.3.2. Probiyotiklerin Enerji Metabolizması Üzerine Etkileri

Birçok fizyolojik olayın düzenlenmesinde yer alan bir organ olarak kabul edilen intestinal mikrobiyotanın enerji metabolizmasına da etkisi nedeniyle metabolik hastalıkların, özellikle de obezitenin patogenezinde rol aldığı düşünülmektedir (Cani ve ark., 2014).

Probiyotikler obezite ve metabolik hastalıklara karşı olumlu etkilerini, lipoprotein lipaz inhibitörü olan anjiyopoietin benzeri protein 4'ün aktivitesini düzenleme yoluyla göstermektedir. Anjiyopoietin benzeri protein 4, adipositler içindeki trigliserid birikimini kontrol ederek adipoz doku kütlelerini olumlu yönde etkilemektedir (Aronsson ve ark., 2010). Probiyotiklerin enerji homeostazına katkıda bulunduğu bir diğer mekanizmanın da bağırsak geçirgenliğinin ve bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi olduğu tespit edilmiştir. (Kobyliak ve ark., 2012; Krajmalnik-Brown ve ark., 2012).

Probiyotikler aynı zamanda glikojenoliz ve ürettikleri KZYA'leri ile glukoneogenez yoluyla enerji üretimine katkıda bulunurlar. Glukoneoz ve glikojenoliz insanlarda uygun glukoz seviyesini korumak için en önemli enerji kaynağını oluşturan temel mekanizmalardır (den Besten ve ark., 2013; LeBlanc ve ark., 2017).

### **2.3.3. Probiyotiklerin İnflamatuvar Belirteçler Üzerindeki Etkileri**

Probiyotikler; organik asitler (laktik, asetik ve propiyonik asit gibi), hidrojen peroksit, serbest yağ asitleri ve patojen bakterileri yok eden bakteriosinler gibi yararlı antimikrobiyal maddeleri salgılayarak lümen pH'sını düşürebilmektedir. Bunun yanında İnterferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), İnterlökin-2 (IL-2), İnterlökin-12 (IL-12), İnterlökin-18 (IL-18)'i stimüle ederek bağışıklık cevabını modüle ederler. Probiyotik bakteriler, aynı zamanda bağırsak mikrobiyal bileşiminde pozitif değişimi ve bağırsak mukozasının rejenerasyonunda rol oynayan maddelerin üretimine katkıda bulunurlar (Fedorak ve Madsen, 2004; Kaur ve ark., 2009; Haller ve ark., 2010; Verna ve Lucak, 2010). Bu etkilerinden dolayı diyare, irritabl bağırsak sendromu, nekrotizan enterokolit, solunum sisteminin allerjik hastalıkları ve atopik dermatit gibi pek çok hastalıktaki etkileri araştırılmakta ve tedavi alternatifi olarak kullanılmaktadırlar (Kaur ve ark., 2009; Verna ve Lucak, 2010).

Probiyotiklerin inflamatuvar yanıt üzerine yararlı etkileri şu mekanizmalar ile açıklanabilir:

- Patojenlerin rekabete göre indirgenmesi ve antimikrobiyal maddelerin üretimi (laktik ve asetik asitler, hidrojen peroksit ve bakteriyosinler),
- İnterlökin-10 (IL-10) gibi anti-inflamatuvar interlökinlerin üretimi ile epitelyal hücrelerle bağlantılı bağışıklık sisteminin immünomodülasyonu ya da stimülasyonu,

- Bağırsak bariyer fonksiyonunun düzenlenmesi ve geliştirilmesi; KZYA ve poliaminlerin üretimi (Fedorak ve Madsen, 2004; O'Hara ve Shanahan, 2007; Howarth, 2008).

#### **2.3.4. Probiyotiklerin Glukoz Metabolizması Üzerindeki Etkileri**

İnsan mikrobiyotası çok sayıda biyolojik fonksiyonları olan ve metabolizmayı etkileyen binlerce mikroorganizma türü içermektedir (Neish, 2009; Musso ve ark., 2010). İntestinal mikroorganizmaların insülin direncinde doğrudan rolü olduğu bildirilmiştir (Cani ve ark., 2007). Yüksek yağ içerikli diyetin LPS düzeylerini artıran bazı intestinal bakteri türlerini çoğalttığını ve insülin direncinin ilerlemesini tetiklediğini keşfetmişlerdir. Daha sonraki çalışmalar da intestinal mikrobiyotanın farklı bakteriyel metabolitleri sayesinde glukoz hemostazına katkıda bulunduğunu göstermektedir (Delzenne ve ark., 2015).

T2DM'li deney hayvanı modelinde probiyotik uygulanması, glukoneogenezi etkili bir şekilde inhibe ederek (Everard ve ark., 2013), serum glukoz seviyesini düşürücü etkiye katkıda bulunabileceğini göstermektedir (Isik ve ark., 2014; 2016).

Konak mikrobiyotası üzerinde önemli role sahip olan KZYA'leri (bütirat, propiyonat ve asetat) yaygın şekilde araştırılan metabolitler arasındadır (Reichardt ve ark., 2014). KZYA'lerinin insülin duyarlılığı ve enerji metabolizması üzerindeki etkisi için çeşitli fizyolojik mekanizmalar öne sürülmüştür. KZYA'leri glukoz metabolizması, bağırsak bariyer fonksiyonu ve enerji homeostazında yer alan çeşitli bağırsak peptidlerinin seviyelerini değiştirebilmektedir (Reimann ve ark., 2012; Tolhurst ve ark., 2012). KZYA'lerinin etkilerini, G proteinine bağlı reseptörler aracılığıyla gerçekleştirdiği öne sürülmektedir (Bindels ve ark., 2013). KZYA'lerinin GLP-1 ve PYY'nin plazma seviyelerini arttırmakta ve böylece glukoz homeostazının iyileşmesini ve iştahın azalmasını sağlamaktadır (Everard ve Cani, 2014).

#### **2.3.5. Probiyotiklerin Lipid Metabolizması Üzerindeki Etkileri**

Probiyotiklerin özellikle LDL düzeylerini etkileyerek plazma lipid profili üzerinde rol oynadıkları gösterilmiştir (Jones ve ark., 2012; Trautvetter ve ark., 2012; Rajkumar ve ark., 2014). Probiyotiklerin hiperlipidemi üzerine etkisi araştırıldığında, probiyotikten zengin beslenme sonucunda toplam kolesterol ve LDL kolesterol seviyesinde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (Guo ve ark., 2011). İntestinal florada

yer alan bakterilerin büyük çoğunluğu safra asitlerini modifiye ve metabolize edebilmektedir (Thomas ve ark., 2008; Kumar ve ark., 2012). Probiyotiklerin serum kolesterolü üzerindeki olumlu etkisinin, intestinal bakteriler tarafından dekonjuge edilen safra asitlerinin de novo sentezi için gerekli, kolesterol kullanımının artması aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (St-Onge ve ark., 2000; Ishimwe ve ark., 2014; Kobylak ve ark., 2016). Probiyotiklerin kolestrol seviyelerini azalttığı bilgisi ile ilgili in vitro çalışmalardan elde edilen diğer bazı mekanizmalar; kolesterolün probiyotik hücre yüzeyine bağlanması ve kolesterol moleküllerinin probiyotik hücre zarına dahil edilmesi (Lye ve ark., 2010; 2010), kolesterolün koprostanole dönüştürülmesi (Philippe ve ark., 2014), anjiyopietin benzeri protein 4'ün modülasyonu (Ishimwe ve ark., 2014) olarak bildirilmiştir.

## **2.4. Chemerin**

### **2.4.1. Chemerin Adipokin Yapısı**

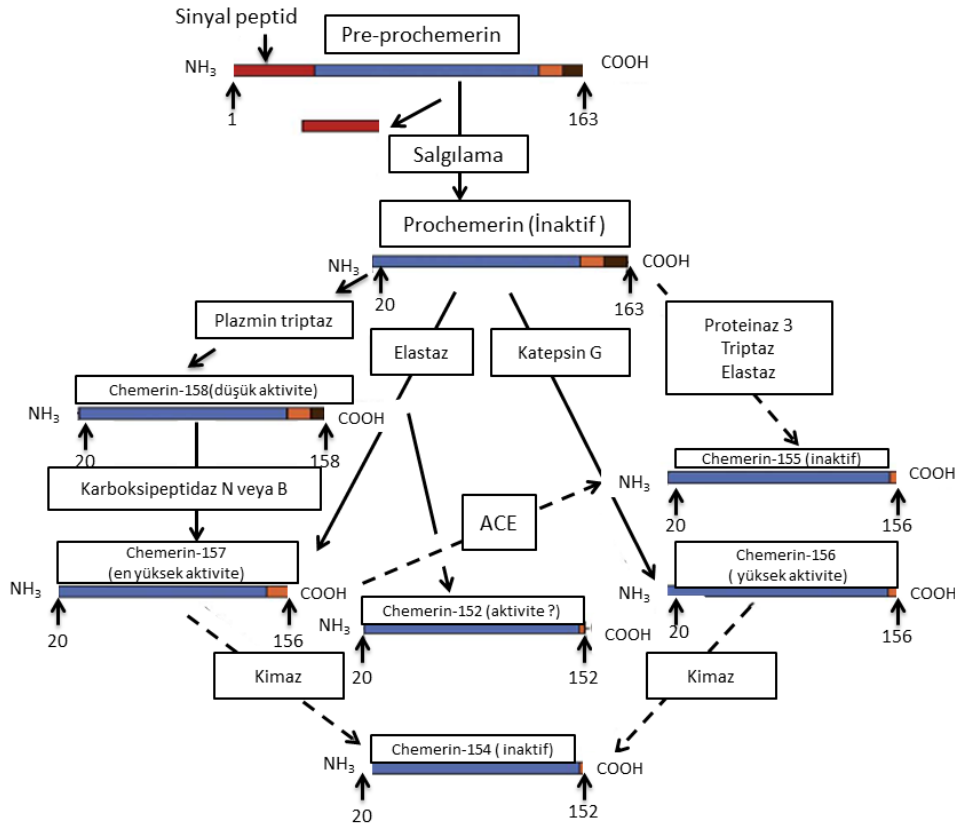
Chemerin yakın zamanda tanımlanmış tazaroten kaynaklı gen 2 (TIG2) ve retinoik asit reseptör yanıtlayıcı 2 (RARRES2) olarak da bilinen ve RAR  $\beta/\gamma$ -seçici anti-psoriatik sentetik retinoid tazaroten ile regüle edilen gen tarafından üretilen bir proteindir (Roh ve ark., 2007; Ernst ve ark., 2010).

Chemerin, kemokin reseptörü 1 (CMKLR1, ChemR23 veya GPCR-DEZ) olarak da bilinen chemerin reseptörünün (ChemerinR) doğal bir ligandır. ChemerinR olarak adlandırılan chemerin reseptörünün farelerde GPCR-DEZ ve insanlarda ChemR23 diye bilinen G-proteine bağlı bir reseptör (GPCR) olduğu bulunmuştur (Meder ve ark., 2003; Wittamer ve ark., 2003; Roh ve ark., 2007).

### **2.4.2. Chemerin Adipokin Sentezi**

Chemerin sekresyonu; uyarılma, salgılama, işleme ve sinyal olayları gibi bir dizi mekanizma ile düzenlenir. Bu düzenleyici mekanizmaların koordinasyonu chemerin düzeyleri, lokalizasyonu ve aktivasyonunu sağlamak için önemlidir (Rourke ve ark., 2013). Chemerin, 163 amino asitten oluşan ve prochemerin adı verilen aktif olmayan bir öncü olarak salgılanmadan önce pre-prochemerin olarak sentezlenen bir kemoatraktandır. Prochemerin, C-terminalinin bölünmesi ile aktive edilmekte ve terminal amino asitten yoksun farklı chemerin izoformlarını oluşturmaktadır (Wittamer ve ark., 2003; Dupont ve ark., 2015). C-terminalinin işlenmesi yoluyla chemerin

aktivitesini düzenleyen proteazlar, proteinin bu bölümünün chemerin biyoaktivitesi için önemini göstermektedir. Chemerin biyoaktivitesinin aydınlatılabilmesi için izoform oluşumu gerekmektedir (Rourke ve ark., 2013). Elastaz, katepsin G, (De Henau ve ark., 2016) triptaz gibi bazı proteazlar prochemerini birden fazla bölünme ile çeşitli chemerin izoformlarına dönüştürebilmektedirler. Yüksek aktif chemerin izoformlarının varlığında aktif ve inaktif izoformlar arasındaki oranın chemerin biyoaktivitesinin önemli bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (Rourke ve ark., 2013). Chemerin adipokininin proteolitik işlenmesi Şekil 4’te gösterilmektedir.



Şekil 4. Chemerinin proteolitik işlenmesi (Ernst ve ark., 2010)

Dolaşımdaki chemerinin çoğunluğu inaktif prochemerin formundadır ve lokal biyolojik faaliyetleri için biyoaktif chemerin izoformlarına (proteolitik işlemler ile) dönüşmesi gerekmektedir (Rourke ve ark., 2013). Chemerinin işlenmesi ve biyoaktivitesi ile ilgili bilginin büyük bir kısmı, ex vivo çalışmalara dayanmaktadır; bununla birlikte, insanlarda birkaç endojen chemerin izoformu da izole edilmiştir (Meder ve ark., 2003; Wittamer ve ark., 2003; Zabel ve ark., 2005; Yamaguchi ve ark., 2011; Zhao ve ark., 2011).

### **2.4.3. Chemerin Adipokin Fonksiyonları**

Chemerin ve reseptörü CMKLR1'in insan ve fare adipositlerinde yüksek oranda eksprese edildiği 2007 yılında keşfedilmiştir. Bu bilgi adipoz dokunun chemerin sinyali için bir kaynak ve hedef olduğunu düşündürmektedir (Goralski ve ark., 2007). Chemerin plasenta, karaciğer ve beyaz adipoz dokuda en yüksek seviyelerde; akciğer, kahverengi adipoz doku, kalp, yumurtalık, böbrek, iskelet kası ve pankreas gibi birçok dokuda daha az ölçüde eksprese edilmektedir (Goralski ve ark., 2007; Bozaoglu ve ark. 2007; Takahashi ve ark., 2011; Issa ve ark., 2012).

Son yıllardaki veriler chemerin ve reseptörlerinin [CMKLR1, G proteinine bağlanmış reseptör 1 (GPR1) ve kemokin reseptör benzeri 2 (CCRL2)] cilt ve adipoz doku da adipogenez, osteoklastogenezis, anjiogenezis ve inflamasyon süreçlerinde rol oynadığını göstermiştir (Mattern ve ark., 2014).

Adipoz dokudan üretilen chemerin hem otokrin hem de parakrin şekilde etki eder. Chemerinin otokrin etkisi; lipoliz, glukoz alımı ve lipostatik sinyalizasyonu düzenleyen metabolik yollarla bağlantılıdır. Parakrin etkisi ise obezite ile ilişkili kronik düşük dereceli inflamasyon gibi inflamatuvar durumlarda aktif olması ile ilişkilidir (Goralski ve ark., 2007; Bluher ve ark., 2013).

İnsanlarda dolaşımda, plazma ve serumda chemerin konsantrasyonları sırasıyla 0,94 ng/mL ve 1,38 ng/mL, farelerde 0,19 ng/mL ve 0,16 ng/mL'dür (Stejskal ve ark., 2008).

### **2.4.4. Chemerin Adipokininin Bazı Metabolik Etkileri**

Chemerin adipogenez, metabolizma ve inflamasyonda önemli roller oynamaktadır. Son yıllarda obezite, MetS, T2DM, artrit ve Crohn hastalığına kadar çeşitli hastalıklar ile chemerin ilişkisini araştıran klinik araştırmaların sayısında artış olmuştur (Goralski ve ark., 2007; Weigert ve ark., 2010; Chu ve ark., 2012; Rourke ve ark., 2013).

#### **2.4.4.1. Chemerin ve Obezite-Metabolik Sendrom İlişkisi**

Beyaz adipoz dokudan salgılanan adipokinler, adipoz doku gelişiminin ve fonksiyonunun önemli regülatörleri olup, çeşitli dokulardaki glukoz metabolizması üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir ve toplam enerji dengesini etkilemektedir (Roman ve ark., 2012; Booth ve ark., 2015). Adipogenezin ve adiposit metabolizmasının

düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilen chemerin adipokininin ekspresyonu ve sekresyonunun adipogenez ile arttığı bilinmektedir (Goralski ve ark., 2007; Piya ve ark., 2013; Chang ve ark., 2016).

Chemerin ile obezite arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda ağırlık kaybı için çeşitli yöntemler uygulanmış bireylerin, kilo kaybı girişimi olmayan obez bireylere kıyasla serum chemerin düzeylerinin düşük olduğu ve chemerin serum konsantrasyonlarındaki azalmanın kilo kaybı ve metabolik parametrelerin düzelmesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Bozaoğlu ve ark., 2007; Ress ve ark., 2010; Chakaroun ve ark., 2012; Fatima ve ark., 2013; Li ve ark., 2014; Sell ve ark., 2010; Chang ve ark., 2016). Ayrıca serum chemerin konsantrasyonunun, normal kilolu olanlara göre daha kilolu/obez hastalarda VKİ ve bel çevresi ile pozitif ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Thomas ve ark., 2013). Kemirgen ve insan plazmasında obezite ile chemerin düzeyleri yükselirken, toplam chemerin düzeyleri ile yağlanma şiddeti arasında güçlü pozitif korelasyon bulunmuştur (Li ve ark., 2014).

Adipokinlerin enerji homeostazı, glukoz ve lipid metabolizması, besin alımı, inflamasyon ve bağışıklık sistemi gibi biyolojik fonksiyonlar üzerindeki düzenleyici etkileri göz önüne alındığında, adipokin salınımının bozulmasının obezite ile birlikte T2DM ve KVH riskinde artışa katkıda bulunacağı düşünülmektedir (Rourke ve ar., 2013). Obezite ile T2DM'nin gelişimi arasındaki olası bağlantılar için inflamasyon ve adipoz doku kaynaklı sinyal moleküllerinin değişmiş sekresyonu özellikle dikkat çekmektedir (Roman ve ark., 2012). Adipositlerdeki chemerin, insülin aracılı glukoz alımını arttırmaktadır. Adipositlerden chemerin sekresyonu, adipositlerin insülin duyarlılığı ile negatif ilişkilidir. Bu da yüksek chemerin düzeylerinin insülin direnciyle bağlantılı olduğuna işaret etmektedir (Takahashi ve ark., 2008).

T2DM'li hastalarda serum chemerin düzeylerinin daha yüksek olduğu ve chemerin düzeylerinin VKİ ve bazı metabolik parametrelerle ilişkili olduğu saptanmıştır (Roman ve ark., 2012). MetS özelliklerine sahip hastalarda da artmış lokal ve/veya sistemik chemerin düzeyleri saptanmıştır (El-Mesallamy ve ark., 2011). Dolaşımdaki chemerin düzeyi obezitede artmakta ve VKİ, bel / kalça oranı, sistolik kan basıncı ve serum trigliseridlerini içeren metabolik sendrom belirteçleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (Stejskal ve ark., 2008; Bauer ve ark., 2012; Roman ve ark., 2012; Li ve ark., 2014).

Obezite ve ilişkili hastalıkların tedavisinde chemerin sinyalini modüle etme yolunda ilerlemek için chemerin biyoaktivitesinin ölçülmesine yönelik teknikler üzerinde çalışılmaktadır (Rourke ve ark., 2013).

#### **2.4.4.2. Chemerin ve İnflamasyon İlişkisi**

Chemerin ağırlıklı olarak adipoz dokuda eksprese edilmekle birlikte bağışıklık sistemi hücrelerinde bulunan CMKLR1'in bir agonistidir (Erdoğan ve ark., 2016). CMKLR1, olgunlaşmamış plazma dendritik hücreler, myeloid dendritik hücreler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler dahil olmak üzere çeşitli immün hücrelerde eksprese edilmektedir (Lehrke ve ark., 2009; Weigert ve ark., 2010). İnsanlarda chemerinin proinflamatuvar rolü, serum chemerin düzeylerinin IL-6, C-Reaktif Protein (CRP), TNF- $\alpha$  dahil bir dizi proinflamatuvar sitokin serum seviyesi ile pozitif korelasyon göstermesi ile ilişkilidir (Roman ve ark., 2012; Fatima ve ark., 2015). CRP inflamasyonun bir belirteci olup, chemerin ile olası bağlantısının her iki proteinin karaciğerde sentezlenmesinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir (Fatima ve ark., 2015).

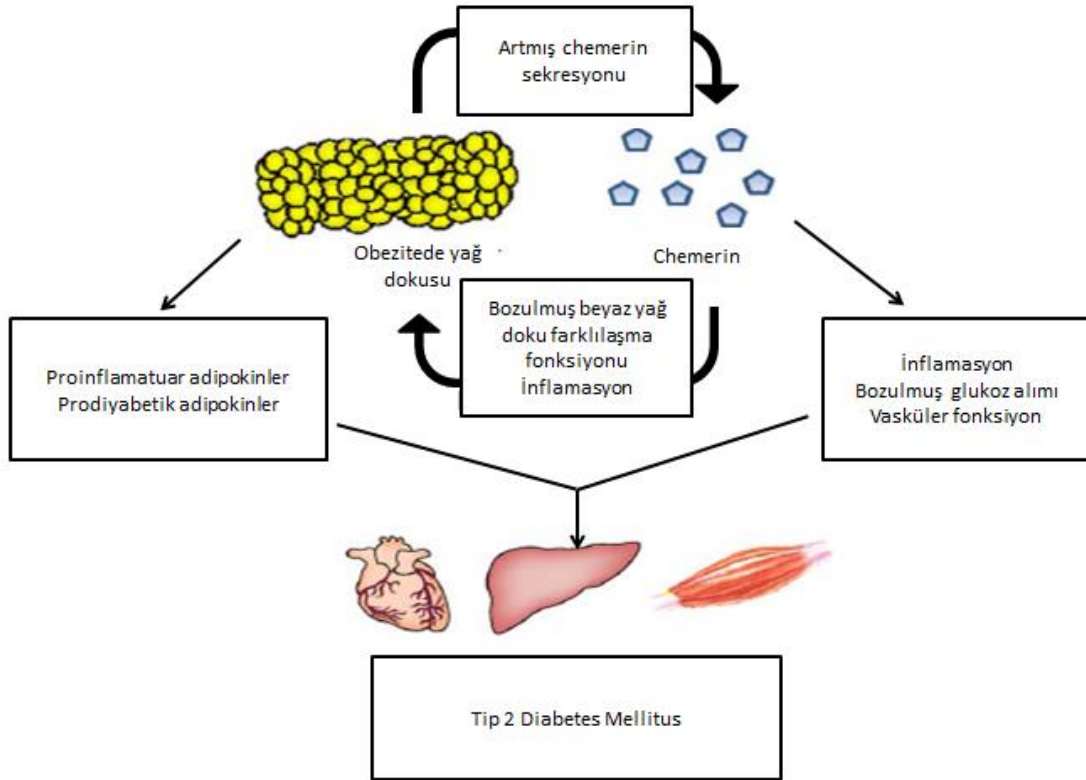
Chemerinin CMKLR1 yoluyla inflamasyon sürecindeki fonksiyonu, olgunlaşmamış dendritik hücrelerin ve makrofajların kemotaksisini düzenlemesidir (Weigert ve ark., 2010; Ernst ve ark., 2010; Shen ve ark., 2013). Makrofajları ve inflamatuvar sitokinleri aktive etme yoluyla inflamatuvar sürece katkıda bulunmaktadır (Jin ve ark., 2015). Obezitede olduğu gibi chemerin düzeyindeki artışların CMKLR1 eksprese eden bağışıklık hücrelerinin etkisini artırarak lokal parakrin inflamatuvar cevaba neden olduğu ileri sürülmektedir (Zabel ve ark., 2006). Chemerin proinflamatuvar bir adipokin olmasına rağmen, chemerin türevi peptidler antiinflamatuvar aktiviteler göstererek chemerinin inflamasyonun başlangıcında ve sonlandırılmasında rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (Weigert ve ark., 2010).

Akut akciğer inflamasyonu LPS ile tetiklenmiş bir fare modeli kullanılarak, chemerin tedavisinin solunum yolu makrofajlarının mobilizasyonunu arttırdığı ve nötrofil aktivasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Hem chemerinin hem de CMKLR1'in proinflamatuvar ve antiinflamatuvar bir rolü olduğu belirtilmiştir. Chemerin kaynaklı bu etkiler, CMKLR1'in bulunmadığı farelerde ise gözlenmemiştir. Ancak, LPS ile tek başına tedavi edilen, CMKLR1'e sahip olmayan farelerin diğer farelere kıyasla, akciğer dokusunda önemli ölçüde daha fazla nötrofil ve makrofaj bulunduğu ve bu durum



CMKLR1'in antiinflamatuvar etkinliğinin önemini göstermiştir. CMKLR1 bulunmayan farelerde bu etkinin görülmemesi chemerinin antiinflamatuvar etkilerinin CMKLR1 aracılığıyla ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir (Luangsay ve ark., 2009; Ernst ve ark., 2010)

Son yıllarda obezitenin yaygın olarak kronik düşük dereceli sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Obez bireylerde adipositler büyüdükçe adipoz doku sistemik metabolizma ve inflamasyonu etkileyen hücresel değişikliklere neden olmakta ve inflamatuvar belirteçler (TNF- $\alpha$ , IL-6 ve CRP)'in serum seviyeleri obezitede artmaktadır (Ernst ve ark.,2010). İnflamasyonun ilerlediği hastalarda dolaşımdaki chemerin düzeyleri, TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, leptin ve resistin de dahil olmak üzere inflamasyonun birden fazla belirteci ile pozitif korelasyon göstermektedir (Lehrke ve ark., 2009). Obezite, inflamasyon ve chemerin arasındaki ilişki Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 5. Obezite, inflamasyon ve chemerin (Ernst ve ark., 2010).

Chemerin proinflamatuvar ve prodiabetik adipokinlerin salgılanmasına neden olarak adipoz doku metabolizmasının bozulmasına ve negatif sistemik etkilere sebep olmaktadır. Chemerinin inflamasyon ve metabolizma üzerindeki çift yönlü etkisi, obezitenin metabolizma ile inflamatuvar yanıt üzerine bütünleşik etkisinden kaynaklanmaktadır (Ernst ve ark., 2010).



### **3. MATERYAL-METOT**

#### **3.1. Materyal**

##### **3.1.1. Deneş Hayvan Gruplarının Oluşturulması**

Deneşsel olarak yüksek yağ içerikli diyet uygulaması ile oluşturulan obeş hayvan modellerinde, yüksek yağ içerikli diyet ve probiyotik ilavesi yapılmış yüksek yağ içerikli diyetin; diyabet, insülin direnci, lipid profili, obeşite, inflamasyon ve chemerin adipokin serum seviyesi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yürüttüğümüz çalışma için, deneş hayvanı olarak 4-6 aylık yaşdaki erkek ratlar (Wistar cinsi) kullanılmıştır. Bu çalışmada kullanılan ratlar, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneş Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilmiş ve araştırmanın hayvanlar ile ilgili basamakları bu merkezde gerçekleştirilmiştir. Teş çalışması için gerekli olan etik kurul onayına ait Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneşleri Etik Kurulunun 28.12.2016 /12 tarih ve sayılı kararı Ek-1 de verilmiştir.

Deneş gruplarındaki hayvan sayısının (tekrar sayısının) tespitinde kullanılacak 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 8 rat olarak belirlenmiştir (Desmarchelier ve ark., 2013). Hayvan gruplarının oluşturulması aşamasında deneş esnasında oluşabilecek hayvan kayıp riski göz önüne alınarak, 3R (Reduction, Refinement, Replacement) kurallarına uygunluğu açısından gruplar 10'ar rattan oluşturulmuştur.

Deneş hayvanı grupları, her biri 10 adet rattan oluşan 3 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 çalışma grubu ve üçüncü grup (Grup 3) yüksek yağ içerikli diyet (% 60 yağ) ile birlikte probiyotik (Solgar® , Advanced Multi Billion Dophilus™) takviyesi verilen çalışma grubu olarak dizayn edilmiştir.

#### **3.2. Metot**

##### **3.2.1. Obeş Deneş Hayvanı Modelinin Oluşturulması ve Beslenmeleri**

Tüm ratlar çalışma süresince standart koşullarda (ısı, nem, ışık ve havalandırma gibi) ve *ad-libitum* biçimde kuru yemle (rat başına 20-25 g/gün olacak

şekilde) beslenmiştir. Ratlar; otomatik ışıklandırma düzeneği ile 12 saat aydınlık 12 saat karanlık olacak şekilde aydınlatmanın sağlandığı, 22-24°C sıcaklık ve % 51 nem bulunan ortamda bulundurulmuştur.

Kontrol grubundaki (Grup 1) ratlar tüm çalışma boyunca (16 hafta) herhangi bir ilave yapılmaksızın standart yem ile beslenmişlerdir. Kontrol grubu dışındaki hayvan grupları (Grup 2 ve Grup 3) çalışma başlangıcında 8 hafta, % 60 yağ içeren yüksek yağ içerikli diyetle beslenerek obez rat modeli oluşturulmuştur. 8 haftadan sonra, ikinci gruptaki (Grup 2) obez ratlar sadece yüksek yağ içeren yem ile beslenmeye devam edilmiştir. Üçüncü gruptaki obez (Grup 3) ratlar ise; yüksek yağ içerikli diyetlerine ek olarak 8 hafta boyunca oral gavaj yoluyla probiyotik takviyesi yapılarak beslenmiştir. Probiyotik takviyesi için oluşturulan çözelti, son konsantrasyon  $1.8 \times 10^9$  cfu/mL olacak şekilde 300µL steril distile su içerisinde çözülerek hazırlanmıştır (Bagarolli ve ark., 2017).

Çalışma gruplarında kullanılacak olan % 60 yağ içeren yüksek yağlı diyetin içeriği, literatür bilgisi ve bilimsel deneyimlerden faydalanılarak; 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. Standart kuru rat yeminin içeriği Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Standart Kuru Rat Yeminin İçeriği

Temel Besin Maddeleri (g/100 g)	Enerji dağılımı (%)
Kuru madde: 88	
Ham protein: 24	Toplam enerji: 178 kcal/100 g
Ham selüloz: 7	Protein: %54
Ham kül: 8	Karbonhidrat: %16
Ham yağ: 6	Yağ: %30
Tuz: 1	

Grup 3'de yer alan, yüksek yağ içerikli diyet ile obezite induksiyonu sağlanan ratlara verilen probiyotik takviyesinin bileşimi Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** Advanced Multi Billion Dophilus™ Kapsülün Pobyotik İçeriği

<b>Mikroorganizma</b>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Bacillus lactis</i>
<i>Lactobacillus paracasei</i>
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>

### **3.2.2. Vücut Ağırlıklarının Belirlenmesi**

Her grupta yer alan ratlar çalışmanın başlangıcından itibaren her hafta tartılarak vücut ağırlıkları belirlenmiştir. Obezitenin değerlendirilmesinde; ratların vücut ağırlığı ve nazo-anal boy uzunluğu ölçümleri ile hesaplanan Vücut Kütle İndeksi (VKİ= Vücut ağırlığı (g)/boy uzunluğu (cm<sup>2</sup>)) değerinden yararlanılmıştır. VKİ 0.45-0.68 g/cm<sup>2</sup> normal aralık olarak belirlenmiş, VKİ > 0.68 g/cm<sup>2</sup> obez olarak değerlendirilmiştir (Novelli ve ark., 2006).

### **3.2.3. Serum Örneklerinde Chemerin, Kan Glukozu, Lipid Profili, İnflamasyon ve Obezite Göstergelerinin Belirlenmesi**

Tüm deney hayvanı gruplarında, 16 haftalık besleme sonrasında biyokimyasal analizler için anestezi altında hayvanlar dekapite edilerek doğrudan alınabilecek maksimum miktarda kan alınmıştır. Kan örnekleri antikoagülant 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 bekletilmiştir. Serum örneklerinde diyabet göstergesi olarak açlık kan glukozu (AKG) seviyesi, açlık serum insülini seviyesi; inflamasyon göstergesi olarak proinflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteçlerden IL-6, IL-10, CRP ve TNF- $\alpha$  seviyeleri; obezite göstergesi olarak leptin seviyesi; lipid profilini belirlemek için trigliserid, total kolesterol, HDL ve LDL seviyeleri ile chemerin adipokin serum 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 takviyesinin chemerin, leptin, AKG, açlık serum insülin seviyeleri

ile insülin direnci, lipid profili ve inflamatuvar belirteçler üzerine etkileri incelenmiştir.

#### **3.2.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışma gruplarında elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21 paket programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Veriler ortalama±standart hata ( $\bar{X} \pm SE$ ) olarak verilmiştir. Tüm gruplar arasındaki karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis varyans analizi, ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak en düşük anlamlılık düzeyi olarak  $p < 0,05$  değeri belirlenmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Antropometrik Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Çalışmada, 4-6 aylık yaştaki 24 adet erkek rat kullanılmış ve oluşan kontrol grubu ile deneysel olarak oluşturulan obez ratlar, yüksek yağ içerikli diyet ve probiyotik takviyesi verilerek toplam 16 hafta boyunca beslenmiştir.

**Grup 1** (n=8): Standart diyetle beslenen kontrol grubunu,

**Grup 2** (n=8): Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen obez grubu,

**Grup 3** (n=8): Yüksek yağ içerikli diyet ile birlikte probiyotik takviyesi verilen obez çalışma grubunu temsil etmektedir.

Kontrol ve çalışma gruplarında yer alan ratlara ait başlangıç ve son ağırlıklar, VKİ değerleri ile ağırlık değişimleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

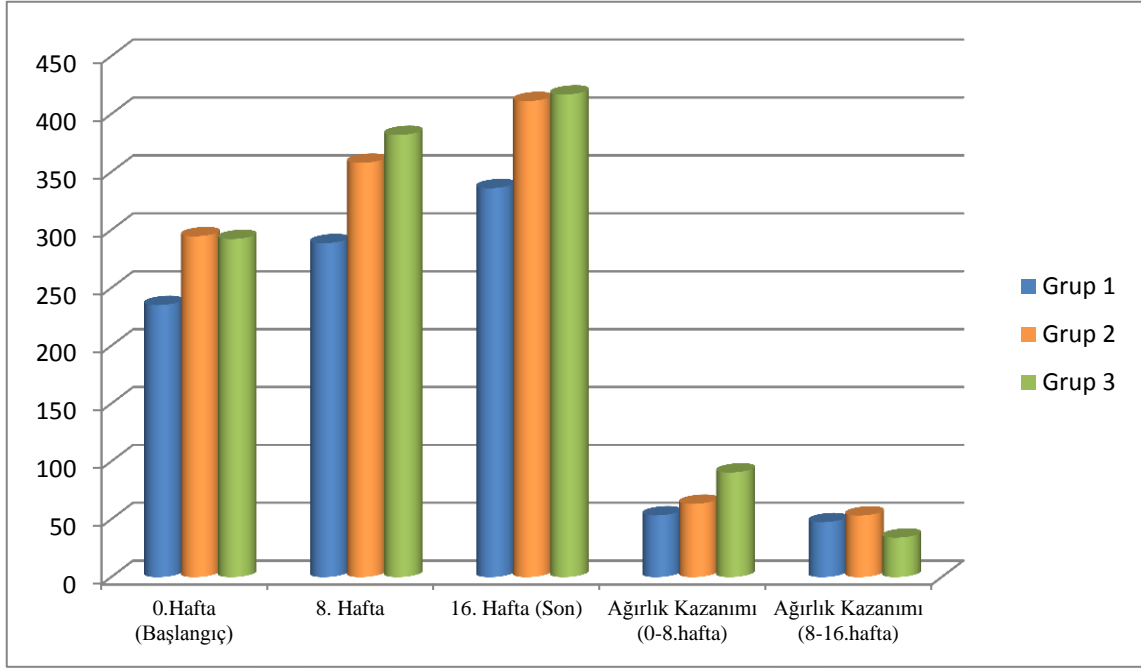
**Tablo 5.** Kontrol ve çalışma gruplarına ait antropometrik özellikler

	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=8)	Grup 3 (n=8)	<i>p</i>
	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	
<b>Vücut Ağırlığı (g)</b>				
0.Hafta (Başlangıç)	235,25±3,89	294,63±3,59	292,25±6,47	0,000*
8. Hafta	288,63±2,76	358,00±6,53	382,75±3,93	0,000*
16. Hafta (Son)	336,13±3,54	411,25±10,48	416,88±6,69	0,000*
Ağırlık kazanımı (0-8.hafta)	53,37±3,80	63,37±3,42	90,50± 10,27	0,021*
Ağırlık kazanımı (8-16.hafta)	47,50±2,40	53,25±8,35	34,12±3,70	0,320
<b>VKİ (g/cm<sup>2</sup>)</b>				
0.Hafta (Başlangıç)	0,44±0,007	0,55±0,006 <sup>a</sup>	0,55±0,012	0,000*
8. Hafta	0,54±0,005	0,68±0,012 <sup>a</sup>	0,72±0,007	0,000*
16. Hafta (Son)	0,63±0,006	0,78±0,019 <sup>a</sup>	0,78±0,012	0,000*

<sup>a</sup><sub>=</sub>*p*<0.05 (Grup 1 ile karşılaştırıldığında) <sup>b</sup><sub>=</sub>*p*<0.05 (Grup 2 ile karşılaştırıldığında)

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te yer alan ratların başlangıç ağırlıkları ortalamaları sırasıyla 235,25±3,89 g; 294,63±3,59 g ve 292,25±6,47 g'dır. Gruplar arasında başlangıç, 8. hafta ve son ağırlıklar ile ağırlık değişimleri ve VKİ değerleri açısından oluşan farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (*p*<0,05). Grup 2 ve Grup 3'te yer alan ratların ilk 8 hafta süresince yüksek yağ içerikli diyet ile beslenmesi sonrası, ağırlık ortalamaları sırasıyla 358,00±6,53 g ve 382,75±3,93 g'a yükselmiştir. Grup 2'de yer alan ratların ilk 8 hafta boyunca ortalama ağırlık kazanımı 63,37±3,42 g iken, Grup 3'te yer alan ratların ilk 8 hafta süresince ortalama ağırlık kazanımı 90,50± 10,27 g'dır.

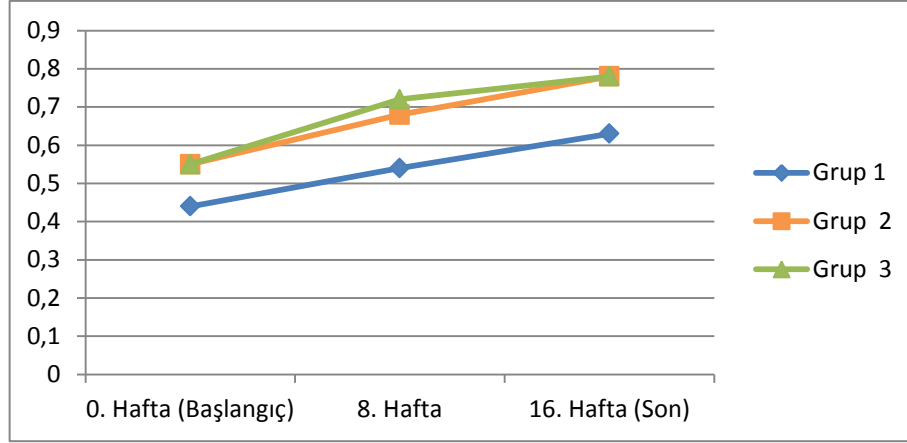
Probiyotik takviyesi verilen Grup 3'deki ratların ikinci 8 haftalık sürede  $34,12 \pm 3,70$  g ağırlık kazandığı, sadece yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen gruptaki ratların ise  $53,25 \pm 8,35$  g ağırlık kazandığı belirlenmiştir. Çalışma süresince ratların ağırlıkları ile ağırlık kazanımlarındaki değişimler Şekil 6'da gösterilmektedir.



Şekil 6. Çalışma süresince ratların ağırlıkları ile ağırlık kazanımlarındaki değişimler

Çalışmada ilk 8 haftalık beslenme sonrası Grup 2'deki ratların ortalama VKİ değerleri  $0,55 \pm 0,006$  g/cm<sup>2</sup>'den, 16. hafta sonunda  $0,78 \pm 0,019$  g/cm<sup>2</sup>'ye ( $p < 0,05$ ); Grup 3'te yer alan ratların ilk 8 haftada ortalama VKİ değerlerinin  $0,55 \pm 0,012$  g/cm<sup>2</sup>'den, 16. hafta sonunda  $0,78 \pm 0,012$  g/cm<sup>2</sup>'ye ulaştığı saptanmıştır. Çalışma sonunda Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 için ortalama VKİ değerleri sırasıyla  $0,63 \pm 0,006$  g/cm<sup>2</sup>,  $0,78 \pm 0,019$  g/cm<sup>2</sup>,  $0,78 \pm 0,012$  g/cm<sup>2</sup> olarak belirlenmiştir ( $p < 0,05$ ). Çalışma boyunca ratların hesaplanan VKİ değişimleri Şekil 7'de gösterilmektedir.





Şekil 7. Gruplara ait VKİ değişimleri (0-16.hafta)

Tüm çalışma boyunca Grup 2'nin VKİ değişimi hızla artarken, Grup 3'teki ratların VKİ değişimlerinin probiyotik vermeye başlandıktan sonra azalarak artma eğiliminde olduğu gözlenmiştir.

#### 4.2. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmada yüksek yağ içerikli diyet ve probiyotik uygulamasının obez ratlarda biyokimyasal parametrelerde oluşturduğu değişimin değerlendirilmesi için serum örneklerinde AKG, insülin, lipid profili, inflamatuvar belirteçler, chemerin ve leptin seviyeleri incelenmiştir.

Belirlenen açlık plazma glukoza ve insülin seviyeleri ile HOMA-IR değerleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. AKG, insülin ve HOMA-IR ortalama değerleri

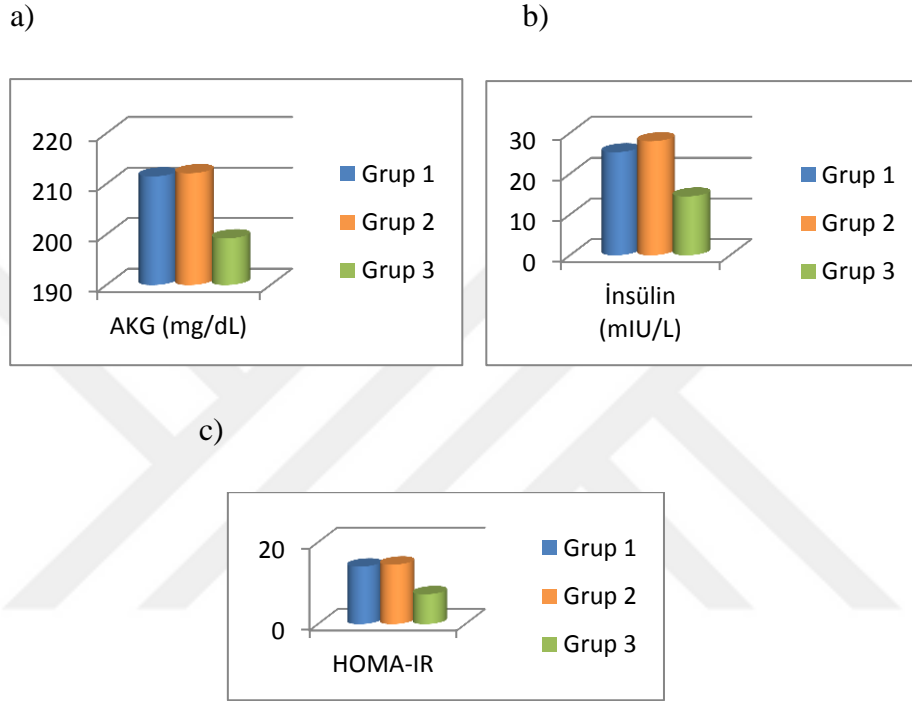
Parametreler	Birim	Grup 1 (n=8) $\bar{X} \pm SE$	Grup 2 (n=8) $\bar{X} \pm SE$	Grup 3 (n=8) $\bar{X} \pm SE$
AKG	mg/dL	211,50±17,54	212,13±15,94	199,23±6,59
İnsülin	mIU/L	25,28±3,62	27,97±3,75	14,44±0,45 <sup>b</sup>
HOMA-IR		14,06±3,32	14,55±2,25	7,30±0,35 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>= $p < 0.05$  (Grup ile karşılaştırıldığında) <sup>b</sup>= $p < 0.05$  (Grup 2 ile karşılaştırıldığında)

AKG ortalama değerleri Grup 1'de 211,50±17,54 mg/dL; Grup 2'de 212,13±15,94 mg/dL; Grup 3'de 199,23±6,59 mg/dL olarak belirlenmiştir. Grupların ortalama insülin değerleri sırasıyla, 25,28±3,62 mIU/L; 27,97±3,75 mIU/L; 14,44±0,45 mIU/L'dir ( $p < 0,05$ ).

Bu verilerle hesaplanan HOMA-IR değerleri ortalamaları 14,06±3,32 (Grup 1); 14,55±2,25 (Grup 2); 7,30±0,35 (Grup 3) şeklindedir. Gruplarda yer alan ratlara ait HOMA-IR değerleri ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Gruplardaki ratların açlık plazma glukozu (Şekil 8a), insülin (Şekil 8b) ve HOMA-IR (Şekil 8c) seviyeleri değişimi şekilde gösterilmiştir.



Şekil 8a, 8b, 8c. Yüksek yağ içerikli diyet uygulaması ve probiyotik takviyesinin açlık plazma glukozu, insülin, HOMA-IR değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

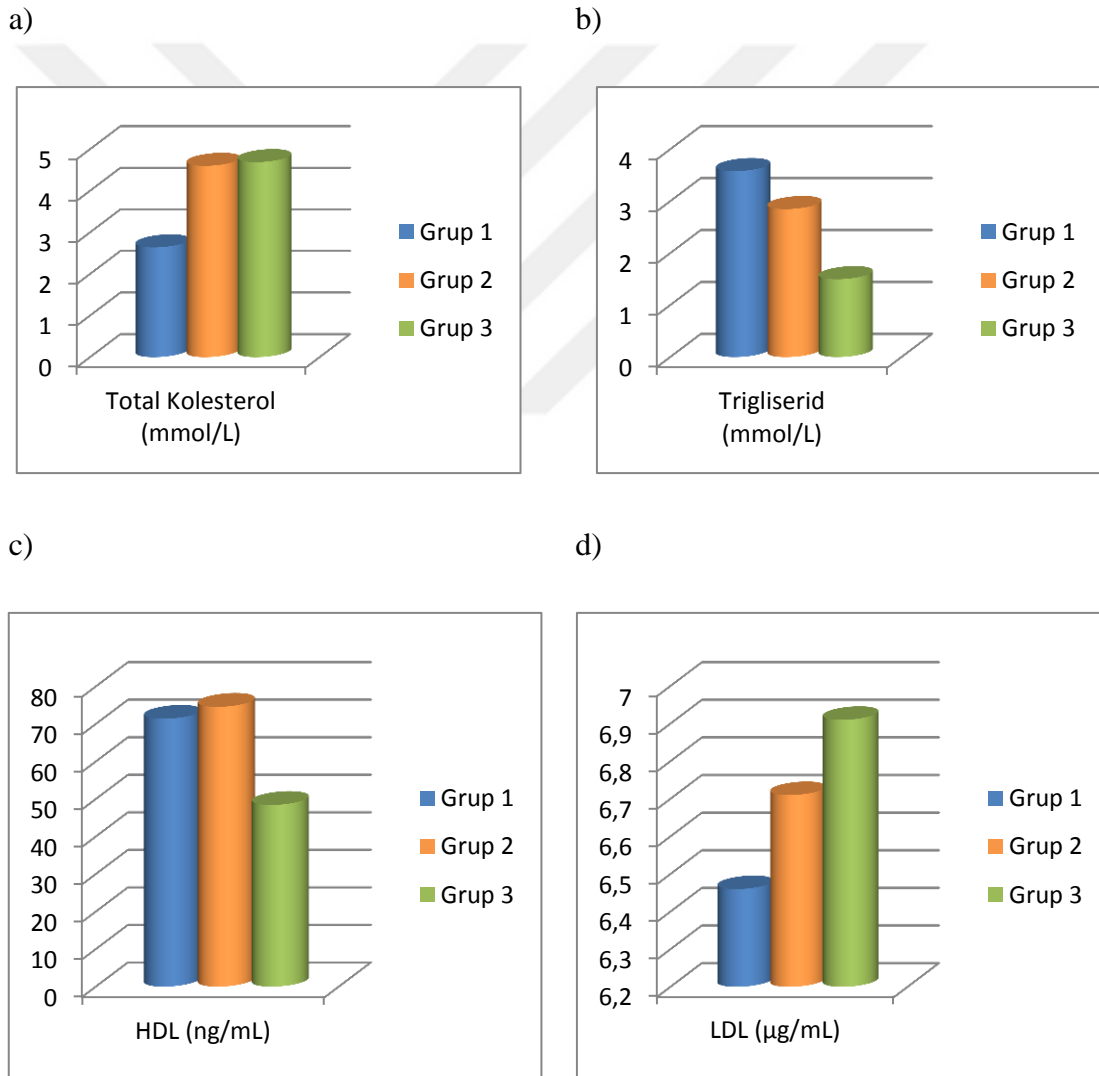
Çalışma kapsamındaki ratların lipid profiline ait total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL değerleri Tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. Lipid profili ortalama değerleri

Parametreler	Birim	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=8)	Grup 3 (n=8)
		$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$
Total kolesterol	mmol/L	2,64±0,25	4,60±1,13	4,69±0,22
Trigliserid	mmol/L	3,58±1,39	2,85±1,07	1,50±0,09
HDL	ng/mL	71,40±11,83	74,59±14,04	48,43±3,85
LDL	µg/mL	6,46±0,44	6,71±0,46	6,91±0,06

<sup>a</sup>= $p<0.05$  (Grup1 ile karşılaştırıldığında) <sup>b</sup>= $p<0.05$  (Grup 2 ile karşılaştırıldığında)

Grup 2’de yer alan ratların; ortalama total kolesterol seviyeleri  $4,60\pm 1,13$  mmol/L, trigliserid seviyeleri  $2,85\pm 1,07$  mmol/L, LDL seviyeleri  $6,71\pm 0,46$   $\mu\text{g/ml}$  ve HDL seviyeleri  $74,59\pm 14,04$  ng/ml olarak belirlenmiştir. Grup 3’de yer alan ratların ortalama total kolesterol seviyeleri  $4,69\pm 0,22$  mmol/L, trigliserid seviyeleri  $1,50\pm 0,09$  mmol/L, LDL seviyeleri  $6,91\pm 0,06$   $\mu\text{g/ml}$  ve HDL seviyeleri  $48,43\pm 3,85$  ng/ml’dir. Obez grup ile probiyotik takviyesi verilen obez grup arasında HDL, total kolesterol, trigliserid ve LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Kontrol ve çalışma gruplarındaki ratların lipid profili seviyelerinin ortalama değerleri Şekil 9a, 9b, 9c, 9d’de verilmiştir.



Şekil 9a, 9b, 9c, 9d. Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grup ile probiyotik takviyesi alan grup arasında lipid profili değişimlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Gruplarda yer alan ratların proinflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteçlerden IL-6, IL-10, CRP ile TNF- $\alpha$  seviyelerine ait ortalama değerleri Tablo 8’de özetlenmiştir.

**Tablo 8.** Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar belirteçlerin ortalama değerleri

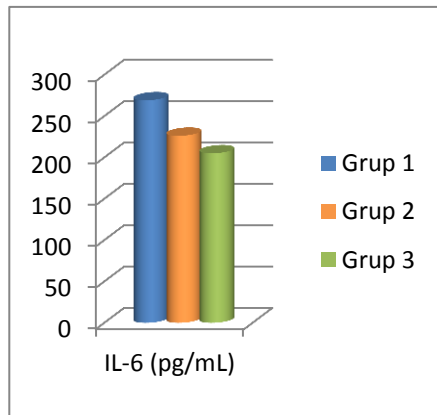
Parametreler	Birim	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=8)	Grup 3 (n=8)
		$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$
IL-6	pg/mL	269,10 $\pm$ 55,55	226,22 $\pm$ 47,64	205,00 $\pm$ 9,31
IL-10	pg/mL	570,34 $\pm$ 188,03	465,28 $\pm$ 183,04	348,36 $\pm$ 48,36
CRP	mg/L	4,98 $\pm$ 1,09	4,98 $\pm$ 0,90	4,55 $\pm$ 0,38
TNF- $\alpha$	ng/L	378,502 $\pm$ 114,878	485,77 $\pm$ 96,16	336,52 $\pm$ 50,35

<sup>a</sup>= $p < 0.05$  (Grup ile karşılaştırıldığında)    <sup>b</sup>= $p < 0.05$  (Grup 2 ile karşılaştırıldığında)

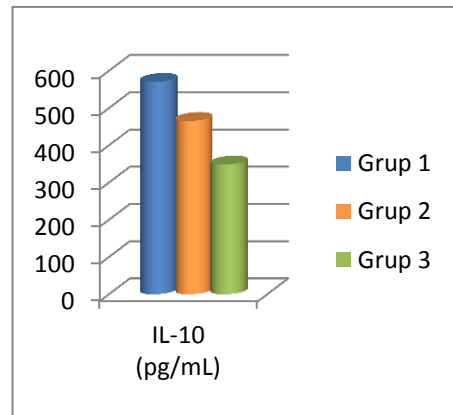
Kontrol grubu, obez grup ve probiyotik takviyesi verilen obez grupta, antiinflamatuvar belirteçlerden ortalama IL-10 seviyeleri sırasıyla (Grup 1, Grup 2, Grup 3); 570,34 $\pm$ 188,03 pg/mL, 465,28 $\pm$ 183,04 pg/mL, 348,36 $\pm$ 48,36 pg/mL olarak belirlenmiştir. IL-6 seviyeleri Grup 1’de 269,10 $\pm$ 55,55 pg/mL, Grup 2’de 226,22 $\pm$ 47,64 pg/mL, Grup 3’te 205,00 $\pm$ 9,31 pg/mL olarak saptanmıştır. Ortalama CRP seviyeleri sırasıyla (Grup 1, Grup 2, Grup 3); 4,98 $\pm$ 1,09 mg/L, 4,98 $\pm$ 0,90 mg/L, 4,55 $\pm$ 0,38 mg/L’dir. TNF- $\alpha$  ortalama değerleri ise; Grup 1’de 378,502 $\pm$ 114,878 ng/L, Grup 2’de 485,77 $\pm$ 96,16 ng/L, Grup 3’te 336,52 $\pm$ 50,35 ng/L olarak tespit edilmiştir.

Kontrol ve çalışma gruplarının inflamatuvar belirteçlere ait ortalama değerleri Şekil 10a, 10b, 10c, 10d’de verilmiştir.

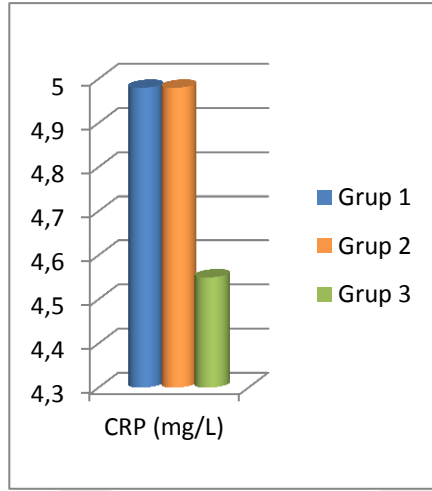
a)



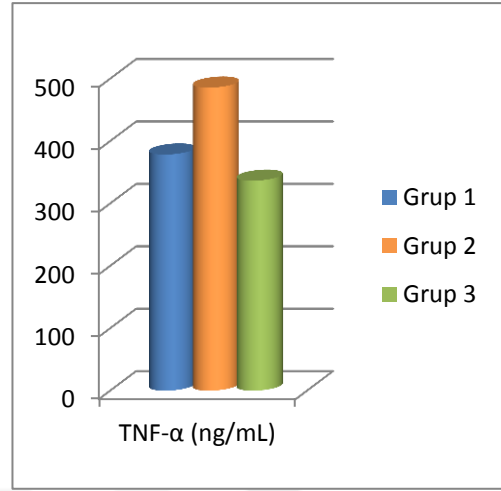
b)



c)



d)



**Şekil 10a, 10b, 10c, 10d.** Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grup ile probiyotik takviyesi alan grup arasında inflamatuvar belirteçlerdeki değişimlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Gruplarda yer alan ratların obezite ile ilişkili leptin ve chemerin adipokin seviyesi ortalama değerleri Tablo 9’da özetlenmiştir.

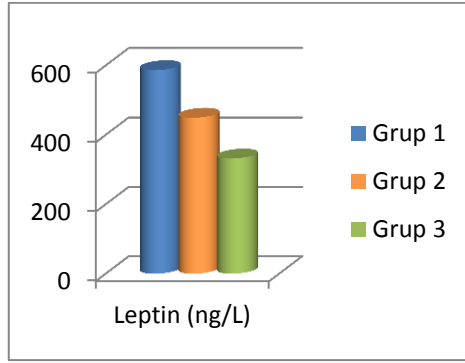
**Tablo 9.** Leptin ve chemerin adipokin seviyesi ortalama değerleri

Parametreler	Birim	Grup 1 (n=8)	Grup 2 (n=8)	Grup 3 (n=8)
		$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$	$\bar{X} \pm SE$
Leptin	ng/L	586,47±161,74	449,38±143,42	331,72±8,54
Chemerin	ng/mL	2,38±1,60	14,31±4,71 <sup>a</sup>	2,67±0,85 <sup>b</sup>

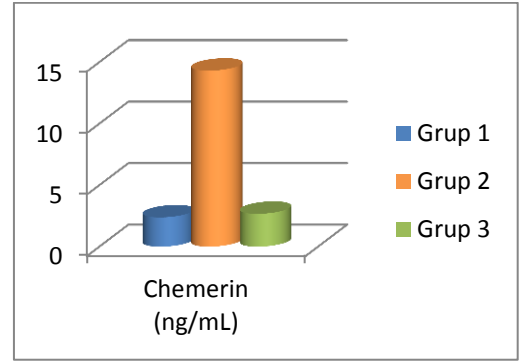
<sup>a</sup>= $p < 0.05$  (Grup ile karşılaştırıldığında)      <sup>b</sup>= $p < 0.05$  (Grup 2 ile karşılaştırıldığında)

Gruplarda yer alan ratların ortalama chemerin adipokin seviyesi 2,38±1,60 ng/mL (Grup 1); 14,31±4,71 ng/mL (Grup 2); 2,67±0,85 ng/mL (Grup 3) olarak tespit edilmiştir. Chemerin adipokin seviyesi ortalama değerleri açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Gruplarda yer alan ratların ortalama leptin değerleri sırasıyla; 586,47±161,74 ng/mL, 449,38±143,42 ng/mL, 331,72±8,54 ng/mL olarak tespit edilmiştir ( $p > 0,05$ ). Gruplarda leptin ve chemerin adipokin seviyeleri değişimi Şekil 11a, 11b ’de gösterilmiştir.

a)



b)

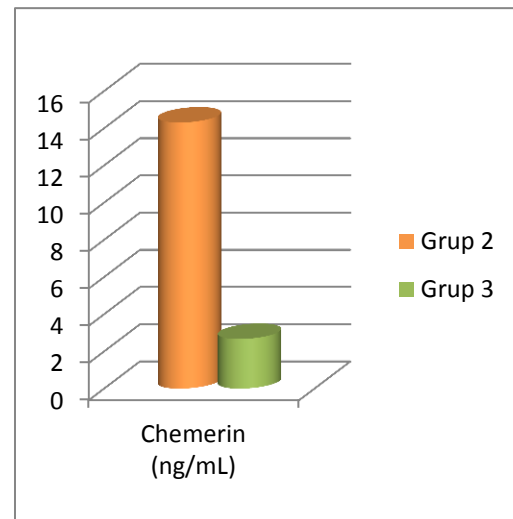
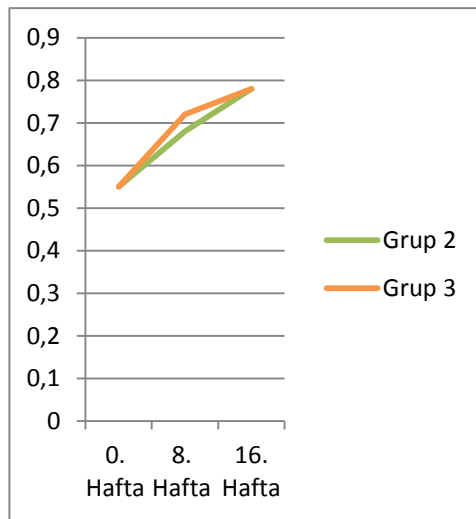


**Şekil 11a, 11b.** Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grup ile probiyotik takviyesi alan grup arasında leptin ve chemerin adipokin seviyelerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

### 4.3. Obez Gruplarda Chemerin Adipokin Seviyelerinin Değerlendirilen Parametreler İle İlişkisi

Çalışmada yüksek yağ içerikli diyet ve probiyotik uygulamasının, obez ratlarda VKİ ve biyokimyasal parametrelerde oluşturduğu değişim ile chemerin adipokin seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

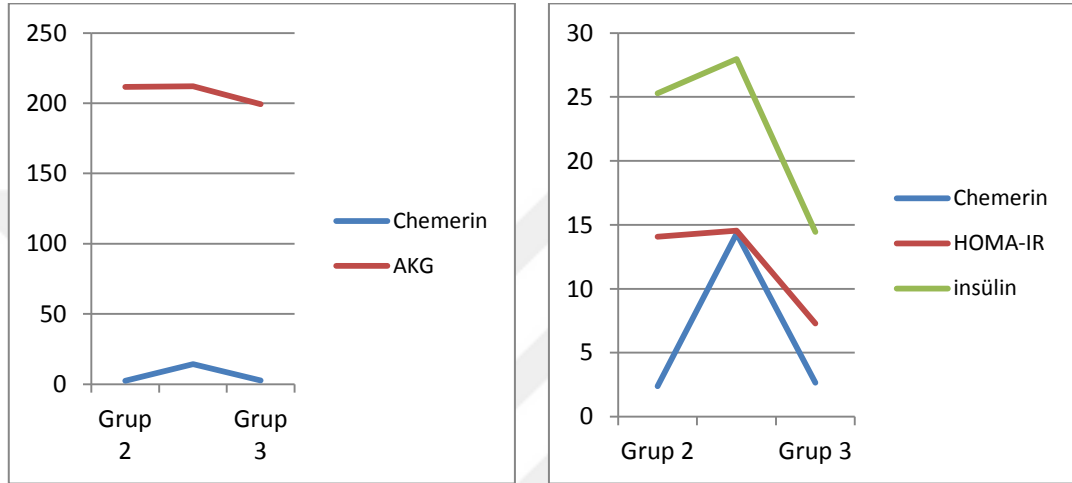
Çalışma kapsamında değerlendirilen obez ratlar ile probiyotik takviyesi alan obez ratların, chemerin adipokin seviyesi ile VKİ değişimleri arasındaki ilişki Şekil 12'de gösterilmektedir.



**Şekil 12.** Obez gruplarda VKİ değişimi ve chemerin adipokin seviyelerindeki değişim

Grup 3'teki ratlarda probiyotik takviyesi başlandıktan sonra azalarak artma eğilimi gösteren VKİ değerlerinin, chemerin düzeylerinde gözlenen azalma ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

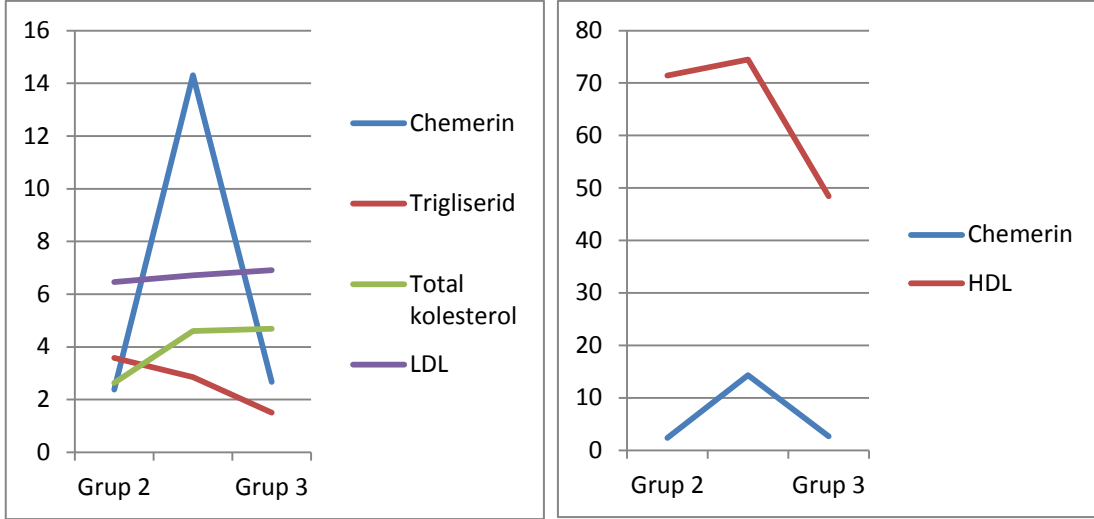
Çalışma kapsamında değerlendirilen obez ratlar ile probiyotik takviyesi alan obez ratların, chemerin adipokin seviyesi ile AKG, insülin, HOMA-IR değişimleri arasındaki ilişki Şekil 13'de gösterilmiştir.



Şekil 13. Obez gruplarda chemerin adipokin seviyesi ile AKG, insülin ve HOMA-IR seviyeleri değişimi

Obez ratlarda, serum chemerin adipokin seviyesinde azalma ile ilişkili olabileceği düşünülen açlık plazma glukozu, insülin ve HOMA-IR seviyelerindeki azalmanın; probiyotik takviyesi ile bağlantılı olabileceği belirlenmiştir. Bu durum probiyotik takviyesinin, glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisini chemerin düzeylerinde saptanan azalma ile sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışma kapsamında değerlendirilen obez ratlar ile probiyotik takviyesi alan obez ratların, chemerin adipokin seviyesinin trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL seviyelerinde tespit edilen değişimler ile arasındaki ilişki Şekil 14'de gösterilmiştir.

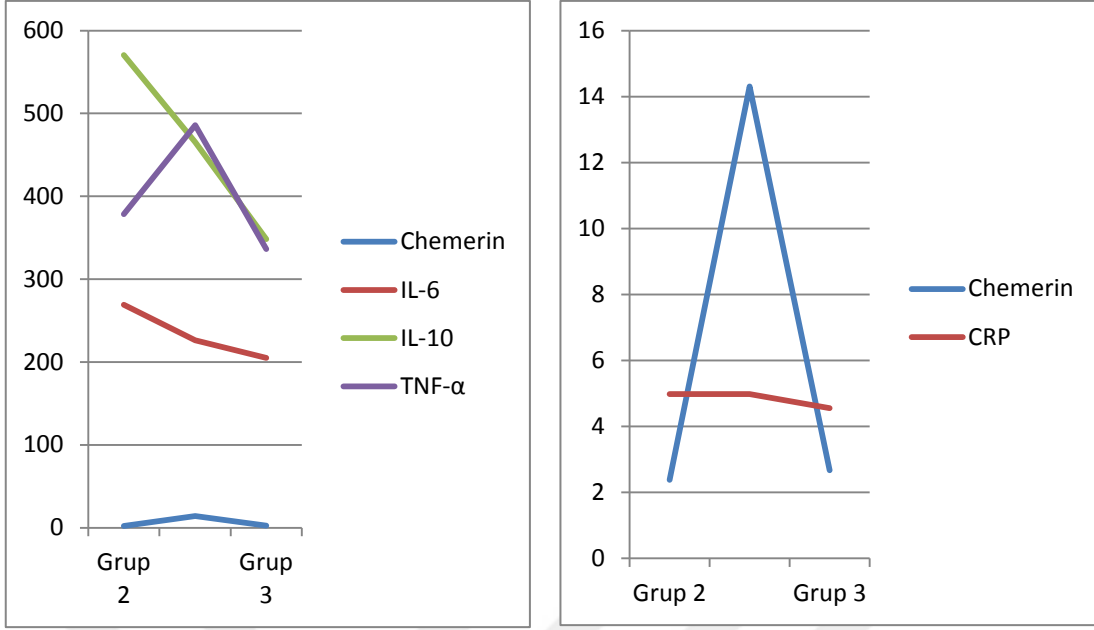


**Şekil 14.** Obez gruplarda chemerin adipokin seviyesi ile total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL seviyeleri değişimi

Probiyotik takviyesi uygulanan obez ratlarda, serum chemerin adipokin seviyesinde azalma meydana gelmesi ile birlikte trigliserid ve HDL seviyelerinde azalma saptanırken, total kolesterol ve LDL seviyeleri üzerine net bir etki saptanmamıştır. Probiyotik takviyesinin lipid metabolizması üzerine etkisi değerlendirildiğinde, trigliserid seviyelerindeki azalmanın olumlu bir etki olduğu ve chemerin adipokin seviyeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışma kapsamında değerlendirilen obez ratlar ile probiyotik takviyesi uygulanan obez ratlarda, chemerin adipokin seviyesinin IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , CRP seviyelerinde belirlenen değişimler ile arasındaki ilişki Şekil 15’de gösterilmektedir.

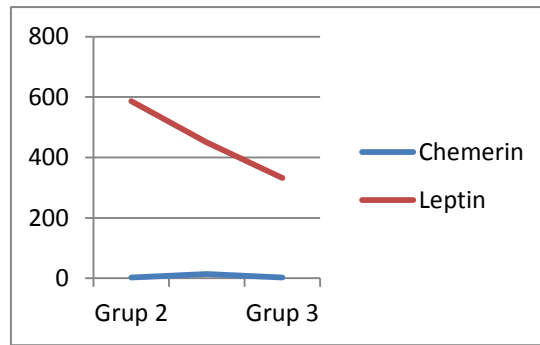




Şekil 15. Obez gruplarda chemerin adipokin seviyesi ile IL-6, IL-10, TNF-α ve CRP seviyeleri değişimi

Probiyotik takviyesi sonrası obez ratlarda, hem chemerin seviyeleri hem de IL-6, IL-10, CRP ve TNF-α seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, probiyotiklerin inflamatuvar belirteçler üzerine gösterdikleri etkinin chemerin ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışma sonunda obez ratlar ile probiyotik takviyesi alan obez ratların, chemerin adipokin seviyesinin leptin seviyelerinde belirlenen değişimler ile arasındaki ilişki Şekil 16'da gösterilmektedir.



Şekil 16. Obez gruplarda chemerin adipokin seviyesi ile leptin seviyeleri değişimi

Probiyotik takviyesi sonrası obez ratlarda, chemerin seviyelerindeki azalmanın leptin seviyelerindeki azalma ile olumlu yönde ilişkili olduğu düşünülmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Obezite ve beraberinde oluşan metabolik komplikasyonlar dünya çapında önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Franks ve McCarthy, 2016). Bu durum konak genetiği, beslenme, egzersiz, stres durumu ile intestinal mikrobiyota arasındaki karmaşık, çok yönlü etkileşimin sonuçları olarak düşünülmektedir (Franks ve McCarthy, 2016; Zhao ve ark., 2017). Son yıllarda mikrobiyotanın, probiyotik kullanımı ile düzenlenmesinin çeşitli mekanizmalarla obezitenin önlenmesinde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (Sanchez ve ark., 2017; FAO/WHO, 2002).

Chemerin, karaciğer ve yağ dokusunda yüksek oranda eksprese edilen ve adipozite, insülin direnci ve MetS risk faktörleri ile ilişkili olarak tanımlanan bir adipokindir (Kutzleb ve ark., 2005; Bozaoglu ve ark., 2007; 2009). Chemerin ve chemerin reseptör sinyalizasyonunu etkileyerek, obezite ve ilişkili hastalıkların tedavisinde yeni yaklaşımlar sağlanabileceği öngörülmektedir (Goralski ve ark., 2007).

Çalışmamızda, yüksek yağ içerikli diyet uygulaması ile deneysel olarak oluşturulan obez rat modellerinde probiyotik takviyesinin; diyabet, insülin direnci, lipid profili, obezite, inflamasyon ve chemerin adipokin serum seviyesi üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla; standart diyet ile beslenen kontrol grubu, % 60 yağ içerikli diyet ile beslenen ve % 60 yağ içerikli diyet ile birlikte probiyotik takviyesi yapılan çalışma grupları olmak üzere 3 grup oluşturulmuştur.

Yüksek yağ içerikli diyetler; deney hayvanlarında obezite ve metabolik bozukluk oluşturmak için sıklıkla kullanılmaktadır (Winzell ve Ahren, 2004; Andrikopoulos ve ark., 2005, 2008; Bielohuby ve ark., 2013; Ellenbroek ve ark., 2014). Çalışmalar, yüksek yağ içerikli diyetin; vücut ağırlığı ve adipoziteyi artırdığını ortaya koymaktadır (Masi ve ark., 2017; Neyrinck ve ark., 2017; Steven ve ark., 2017). Çalışmamızda % 60 yağ içeren yüksek yağ içerikli diyet uygulaması ile ratlarda obezite indüksiyonu sağlanmıştır.

Yüksek yağ (% 45) içerikli diyet ile beslenen ratlarda kontrol grubuna kıyasla vücut ağırlığında artış saptanmıştır (Qin ve ark., 2017). Obez rat modeli oluşturmak için % 57.6 yağ içerikli diyet ile beslenen farelerle yapılan çalışmada, vücut ağırlığının yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta kısa süre sonra farklılaşmaya başladığı belirlenmiştir. 10 hafta sonunda yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratların ağırlıklarının kontrol grubundaki ratlara göre yaklaşık % 19.3 daha fazla olduğu tespit

edilmiştir (White ve ark., 2016). Yüksek yağ içerikli (% 51) diyetle beslenen ratların, diyet başlangıcından 3 hafta sonra kontrollerden daha fazla ağırlık kazandığı, 16 haftalık diyet sonrasında ise % 39 oranında ağırlık kazandıkları belirlenmiştir (Lecomte ve ark., 2015). Benzer bir çalışmada, yüksek yağ içerikli (% 60) diyet ile beslenen ratlar, standart diyet ile beslenen ratlara kıyasla; 8 hafta sonunda % 22, 12 hafta sonunda % 36 ağırlık artışı göstermiştir (Lam ve ark., 2012). Başlangıç ağırlıkları arasında fark olmayan ratların değerlendirildiği bir çalışmada, yüksek yağ içerikli diyet (% 81 yağ) uygulamasından 5 hafta sonra ratların, kontrol grubuna kıyasla vücut ağırlıklarının belirgin derecede ( $p<0.05$ ) arttığı saptanmıştır (Lamont ve ark., 2016). % 10 ve % 60 oranında yağ içerikli diyetlerle 10 haftalık beslenme sonrasında; yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlarda daha fazla vücut ağırlık artışı saptanmıştır (Pei ve ark., 2012). Çalışma sonuçlarımız da literatürdeki sonuçlar ile benzer olup, yüksek yağ içerikli (% 60) diyet ile beslenen grupta ortalama vücut ağırlığı ve ağırlık kazanımı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak saptanmıştır. Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen gruptaki ratlarda 8 hafta sonunda % 21, 16 hafta sonunda % 39 oranında ağırlık artışı olduğu belirlenmiştir.

Chemerin adipokininin ekspresyonu ve sekresyonu adipogenez ile artmaktadır (Goralski ve ark., 2007; Chang ve ark., 2016). Obezite varlığında kemirgen ve insan plazmasında chemerin adipokin seviyesi yükselirken, toplam chemerin adipokin düzeyleri ile adipozite arasında güçlü pozitif korelasyon belirlenmiştir (Li ve ark., 2014). 11 hafta boyunca % 8,5 ve % 41 yağ içerikli diyetle beslenen farelerde, yüksek yağ içerikli diyet (% 41) ile beslenen gruptaki ratların vücut ağırlığının % 21 oranında daha fazla olduğu belirlenmiş ve bu grupta chemerin adipokin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (Roh ve ark., 2007). Obezitenin indüklenmesi için % 45, % 46, % 59 yağ içeren diyetlerin uygulandığı çalışmalarda da kontrol grubu ve yüksek yağ içerikli diyet grubu karşılaştırıldığında; yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratların daha fazla ağırlık kazandığı ve chemerin düzeylerinin de daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Rouger ve ark., 2013; Eisinger ve ark., 2014; Lloyd ve ark., 2015). Çalışmamızda da benzer şekilde yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratların ağırlıklarındaki artış chemerin adipokin seviyelerindeki artış ile ilişkili bulunmuştur.

Chemerin adipokin seviyeleri ile VKİ/vücut ağırlığının değerlendirildiği insan çalışmaları da mevcuttur.  $BKİ>25$   $kg/m^2$  olan obez bireylerde,  $BKİ<25$   $kg/m^2$  olan

bireylere kıyasla chemerin düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (Bozaoğlu ve ark., 2007; Stejskalve ark., 2008; Ress ve ark., 2010; Sell ve ark., 2010; Bauer ve ark., 2012; Fatima ve ark., 2013; Chang ve ark., 2016). Standart diyet ve yüksek yağ içerikli diyet ile beslediğimiz ratlarda ilk 8 hafta sonunda VKİ değerleri kontrol grubunda  $0,54 \pm 0,005$  g/cm<sup>2</sup> iken, yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta  $0,68 \pm 0,012$  g/cm<sup>2</sup> olarak saptandı. Kontrol grubuna kıyasla yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratların chemerin düzeyleri daha yüksekti.

Obezitede hepatik glukoz üretiminin artması, bozulmuş insülin sekresyonu, insülin direncinin yüksek olması yaygın olarak gözlenmektedir (Kahn ve ark., 2006; White ve ark., 2016). Birçok deney hayvanı çalışmasında yüksek yağ içerikli diyetin insülinin kan glukozunu düşürme yeteneğinde bozulmaya neden olduğu açıkça gösterilmiştir (Andrikopoulos ve ark., 2008; Bielohuby ve ark., 2013; Ellenbroek ve ark., 2014). AKG seviyelerinin yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlarda, kontrol grubuna göre yüksek olduğu çalışmalar mevcuttur (White ve ark., 2016; Qin ve ark., 2017). Benzer şekilde AKG ve açlık insülin seviyeleri, kontrol grubuna göre yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta belirgin olarak daha yüksek olarak tespit edilmiştir (Lamont ve ark., 2016; Moran-Ramos ve ark., 2017). Bu durumun insülin direnci ile ilişkili olduğu ve yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratların vücut ağırlığı ve adipozitesiyle de bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Lamont ve ark., 2016). Aynı zamanda yüksek yağ içerikli diyet uygulaması sonrası plazma insülin seviyelerinin ve HOMA-IR indeksi değerlerinin kontrol grubuna kıyasla, yüksek yağ içerikli diyet uygulanan grupta arttığını gösteren çalışmalar da bildirilmektedir (Saravanan ve ark., 2014; Lozano ve ark., 2016; Masi ve ark., 2017; Qin ve ark., 2017). Steven ve ark. (2017) 'nın % 34 yağ içerikli diyet uyguladıkları çalışmalarında, ratların AKG seviyelerinin kontrol grubundan farklı olmadığı saptanmıştır. % 51 ve % 12 oranında yağ içerikli diyet uygulanan diğer bir çalışmada da, insülin ve AKG seviyelerinde gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir (Lecomte ve ark., 2015). Çalışmamızda AKG açısından, standart diyet ve yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen gruplar arasında fark olmamasına rağmen, insülin ve HOMA-IR değerlerinde yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlarda artış saptandı.

Obezitede dislipidemi; artmış trigliseridler, azalmış HDL ve artmış LDL seviyeleri ile ilişkilidir (Franssen ve ark., 2011; Wang ve ark., 2015). Yüksek yağ

içerikli diyet uygulaması ile trigliserid ve total kolesterol düzeylerinin arttığı çalışmalar mevcuttur (Qin ve ark., 2017). Obezite ile dislipidemi ilişkisinin incelendiği bir çalışmada; yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen obez ratlar ile ve standart diyet ile beslenen kontrol grubundaki ratlar arasında, serum lipidleri açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır (White ve ark., 2016). % 34 yağ içerikli diyet ile 16 hafta boyunca beslenen ratlarla yapılan bir başka çalışmada; yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratların kontrol grubuna kıyasla total kolesterol, LDL ve HDL seviyeleri anlamlı düzeyde artış gösterirken, trigliserid seviyelerindeki değişiklikler ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Steven ve ark., 2017). Lamont ve ark. (2016)'nın yaptığı çalışmada; yüksek yağ içerikli (% 81 yağ) diyet ile beslenen ratlarda plazma trigliserid seviyeleri azalma eğilimi gösterirken, total kolesterol de artış saptanmıştır (Lam ve ark., 2012; Lamont ve ark., 2016). Standart diyet ve % 46 oranında yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlardan elde edilen sonuçlara göre; trigliserid seviyelerinde azalma belirlenirken, serum total kolesterol seviyelerinde değişiklik saptanmamıştır (Moran-Ramos ve ark., 2017). Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre; total kolesterol, HDL ve LDL seviyelerinde yüksek yağ içerikli diyetle beslenen grupta artış, trigliserid seviyelerinde ise azalma belirlendi.

Obezite ve ilişkili parametrelerin değerlendirildiği çalışmada; % 51 ve % 12 oranında yağ içeren diyet ile beslenen gruplardaki ratların plazma leptin seviyeleri, artan adipoz doku kütlelerine paralel olarak, kontrol grubuna kıyasla dört kat daha yüksek olarak saptanmıştır (Lecomte ve ark., 2015). Benzer çalışmalarda leptin düzeyleri, yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olarak belirlenmiştir (Desmarchelier ve ark., 2013; Saravanan ve ark., 2014; Lozano ve ark., 2016; Moran-Ramos ve ark., 2017; Steven ve ark., 2017). Yüksek yağ içerikli diyetin ağırlık kazanımına etkisinin incelendiği çalışmada; yüksek yağ içerikli diyet (% 36) ve standart diyet uygulamasını takiben, vücut ağırlığı ve leptin düzeyleri değerlendirilmiştir. Yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlarda, plazma leptin konsantrasyonları % 24 daha düşük olarak saptanmıştır. Çalışma sonunda yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratların kontroldeki ratlara kıyasla iki kat fazla ağırlık kazandığı tespit edilmiştir. Leptin ile vücut ağırlığı kazanımı arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Yüksek yağ içerikli diyetin, dolaşımdaki leptin konsantrasyonunun düşüklüğü ile bağlantılı olup, vücut ağırlığı ile ilişkili olduğu bilgisi mevcuttur. Yüksek

yağ içerikli bir diyet bu nedenle yağ dokusunda leptin salınımını azaltarak kilo artışına katkıda bulunmaktadır (Ainslie ve ark., 2000). Çalışma sonuçlarımıza göre yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta leptin seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla azaldığı tespit edildi.

Adipoz dokunun artışı inflamasyon için önemli bir kaynak olması ile birlikte (Ouchi ve ark., 2011), son kanıtlar yüksek yağ içerikli diyetin intestinal geçirgenliği artırarak inflamasyonu tetiklediğini göstermektedir (Erdelyi ve ark., 2009; Kim ve ark., 2012; Qiao ve ark., 2013). İntestinal geçirgenlik ve inflamatuvar belirteçlerdeki artış, dolaşımdaki proinflamatuvar sitokinlerin artışına katkıda bulunabilmektedir (Kaliannan ve ark., 2013). Adipositlerin genişlemesi, makrofaj nekrozunun başlangıcı ve yağ dokusuna geçiş ile ilişkili olup, proinflamatuvar mediatörlerden CRP, TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın artışına yol açmaktadır (Lau ve ark., 2005; Shin ve ark., 2017). Adipoz dokuda meydana gelen bu değişiklikler inflamasyon süreciyle sonuçlanabilmektedir (Trayhurn ve ark., 2006). Yüksek yağ içerikli (% 59) diyet uygulanmasının ardından TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyelerinde de artış belirlenmiştir (Masi ve ark., 2017). Aynı zamanda yüksek yağ içerikli diyet uygulaması yapılan ratlarda, CRP seviyelerinin de arttığı bildirilmiştir (Panchal ve ark., 2013). Yüksek yağ içerikli diyet uygulaması yapılan benzer bir çalışma da ise; IL-6, IL-10 seviyelerinde iki grup arasında fark saptanmamıştır (Lam ve ark., 2012). Sonuçlarımıza göre ise; yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta, kontrol grubuna kıyasla IL-6 ve IL-10 düzeylerinde azalma, TNF- $\alpha$  düzeylerinde artış belirlendi. CRP seviyelerinde ise iki grubun verileri arasında değişiklik gözlenmedi.

Probiyotik takviyesinin obezite ve ilişkili metabolik bozukluklara (yüksek yağ içerikli beslenmenin sebep olduğu) karşı koruyucu olabileceği daha önce yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur (Cano-Garrido ve ark., 2015; Marchesi ve ark., 2015; Li ve ark., 2016). Bazı probiyotik türleri içerdikleri suşlar sayesinde antiobezite açısından yarar sağlamakta ve vücut ağırlığında azalma oluşturmaktadır (Kondo ve ark., 2010; Yin ve ark., 2010; Stenman ve ark., 2014; Wang ve ark., 2015). Ratlara probiyotik içeren diyet verilerek enerji metabolizması üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği çalışmada; probiyotik içeren diyetle beslenen ratlarda ağırlık kazanımının belirgin olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (Shirouchi ve ark., 2016; Shin ve ark., 2017). Benzer metodolojilerle yapılan birçok çalışmada, yüksek yağ içerikli diyetle indüklenmiş obeziteden sonra probiyotik takviyesi yapılmış deney hayvanlarının vücut

ağırlıklarında, probiyotik takviyesinden sonra azalma tespit edilmiştir (Nova ve ark., 2016). Yüksek yağ içerikli diyet (% 44.9) ile beslenen farelerde yapılan bir çalışmada; 3 hafta boyunca haftada bir kez oral gavaj uygulaması ile probiyotik takviyesinden sonra, probiyotik takviyesi yapılan grupta kontrol grubuna kıyasla daha düşük vücut ağırlığı gözlemlenmiş ve bu farklılık 6. haftadan itibaren anlamlı bulunmuştur (Kondo ve ark., 2010). Standart diyet ve obezite indüksiyonu için 12 hafta % 40 yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlara; 15 hafta boyunca oral gavaj yoluyla probiyotik takviyesi yapılan çalışmada; yüksek yağ içerikli diyet grubundaki ratların kontrol grubundaki ratlara kıyasla belirgin bir ağırlık kazanımı mevcuttur (Karimi ve ark., 2017). Çalışmamızdan elde edilen veriler literatür ile uyumlu olup, yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlara göre probiyotik takviyesi verilen ratların vücut ağırlık kazanımında azalma olduğu saptanmıştır.

Çalışmaların çoğunda probiyotik takviyesinden sonra dolaşımdaki glukoz, insülin düzeyleri ve glukoz toleransında düzelme olduğu saptanmıştır (Chen ve ark., 2011; Kondo ve ark., 2010; An ve ark., 2011; Stenman ve ark., 2014). Probiyotik takviyesi alan gruptaki farelerde kontrol grubuna kıyasla, daha düşük AKG, insülin ve HOMA-IR seviyeleri saptanmıştır (Kondo ve ark., 2010). 12 hafta boyunca günde iki kez probiyotik takviyesi yapılan ratlardan elde edilen sonuçlara göre; istatistiksel önemi olmamasına rağmen, probiyotik uygulanan grubun AKG seviyeleri kontrol grubundakilere göre daha düşük olarak belirlenmiştir (Kang ve ark., 2010; Shin ve ark., 2017). Probiyotik takviyesi yapılmış diyabetik ratların değerlendirildiği çalışmaya göre; probiyotik ile tedavi edilen diyabetik ratlarda azalmış AKG düzeyleri saptanmıştır (Mihailović ve ark., 2017). Probiyotik içeren ve standart diyet ile beslenen ratlarda; AKG, insülin değerleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bununla birlikte oral glukoz tolerans testi sonrası probiyotik içeren diyetle beslenen ratların, kontrol grubunda yer alan ratlara kıyasla postprandial glukoz seviyelerinin azalma eğiliminde olduğu saptanmıştır (Shirouchi ve ark., 2016). Çalışmamızda obez ratlara uygulanan probiyotik takviyesi sonucunda; AKG, insülin, HOMA-IR seviyelerinde meydana gelen azalma literatür sonuçlarıyla uyumlu bulundu.

Ayrıca, probiyotiklerin MetS, yüksek plazma trigliseridleri ve total kolesterol gibi diğer parametreleri iyileştirmede etkili olduğu düşünülmektedir (Kondo ve ark., 2010; Yin ve ark., 2010; Chen ve ark., 2011;). Yüksek yağ içerikli diyetle probiyotik

takviyesinden 12 hafta sonra, trigliserid seviyelerinde; yüksek yağ içerikli diyet ile birlikte probiyotik takviyesi yapılan grupta, sadece yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen gruba kıyasla belirgin bir azalma olduğu saptanmıştır. Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen gruptaki ratlara kıyasla, yüksek yağ içerikli diyet ile birlikte probiyotik takviyesi yapılan gruptaki ratlarda HDL ve LDL düzeylerinde anlamlı olarak artış saptanmıştır. Total kolesterol seviyeleri, gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemektedir (Karimi ve ark., 2017). Yüksek yağ içerikli/kolesterol diyeti ile beslenen farelere 9 hafta süresince probiyotik takviyesi yapıldığında; plazma kolesterolü, hepatik kolesterol depolaması, trigliserid düzeyleri yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen farelerde önemli oranda artmış ancak probiyotik takviyesi ile önemli ölçüde azalma göstermiştir (Yoo ve ark., 2013). 12 hafta boyunca günde iki kez probiyotik uygulanmış ratların değerlendirildiği çalışmada; probiyotik uygulamasının total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri üzerine herhangi etkisi gözlenmemiştir (Kang ve ark., 2010). Probiyotik içeren diyet ve probiyotik ilavesi yapılmamış standart diyet ile beslenen ratlarda; trigliserid ve total kolesterol değerleri açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır (Shirouchi ve ark., 2016). Yüksek yağ içerikli diyetle bağlı oluşan adipozitede, probiyotik uygulamasının bazı metabolik parametrelere etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; 8 hafta boyunca yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratların total kolesterol ve LDL düzeylerinin, kontrol grubuna göre yükseldiği belirlenmiştir. Bu metabolik parametreler probiyotik takviyesi ile normalize edilmiştir. Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupla karşılaştırıldığında, probiyotik grubunun total kolesterol ve LDL kolesterolü anlamlı derecede daha düşük olarak bulunmuştur. HDL kolesterol seviyesi, probiyotik grubunda yüksek yağ içerikli diyet grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak belirlenmiştir. Yüksek yağ içerikli diyet alan grubun kontrol grubuna kıyasla, serum trigliserid düzeylerinde anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. Probiyotik uygulanan grupta yüksek yağ içerikli diyet grubuna kıyasla, trigliserid seviyesindeki belirgin azalma lipoproteinlerin azaldığını düşündürmektedir (Shin ve ark., 2017). Mihailović ve ark. (2017)'nin çalışmasında da trigliserid seviyeleri probiyotik takviyesi yapılan ratlarda daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızdan elde edilen verilere göre; probiyotik takviyesinden sonra total kolesterol, LDL ve HDL seviyeleri açısından belirgin bir farklılık gözlenmemesine rağmen, trigliserid



düzeyleindeki azalma açısından literatürdeki lipid profiline ait değişken sonuçlar ile benzer niteliktedir.

Yüksek yağ içerikli diyetle yapılan probiyotik takviyesinin, standart diyetle kıyasla leptin seviyelerinde azalmaya etki ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Chang ve ark., 2017). Benzer bir çalışmada da probiyotik takviyesinden 12 hafta sonra, leptin düzeylerinde gruplar arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır (Karimi ve ark., 2017). Çalışmamızdan elde ettiğimiz verilere göre, obez ratlara kıyasla probiyotik takviyesi yapılan obez grupta leptin seviyeleri azaldı.

Standart diyet ve % 43,4 yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlara 2 ay boyunca probiyotik takviyesi yapılmış ve sitokin seviyeleri değerlendirilmiştir. Probiyotik uygulaması yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlarda, antiinflamatuvar bir yanıt göstermiş ve bu durum IL-6, IL-17 ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin azalması ile kanıtlanmıştır. Elde edilen sonuçlar, bir fare modelinde yüksek yağ içerikli diyetle probiyotik takviyesi uygulandığında antiinflamatuvar bir etki gösterdiğini ortaya koymaktadır (Ma ve ark., 2008; Núñez ve ark., 2014; Chang ve ark., 2017). Yüksek yağ içerikli diyet ile probiyotik uygulamasının değerlendirildiği bir çalışmada; yüksek yağ içerikli diyet alan grupta artmış olan IL-6 ve TNF- $\alpha$  seviyeleri, probiyotik takviyesi sonrası normalize edilmiştir. Yüksek yağ içerikli diyet ve probiyotik grupları arasında sitokin düzeylerinde anlamlı bir farklılık belirlenmemiştir (Shin ve ark., 2017). 12 hafta yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen ratlara uygulanan probiyotik takviyesinde, inflamatuvar belirteçlerin serum seviyelerine etkisi konusunda önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir. Probiyotiklerin anti-inflamatuvar etkisi, suşlara bağlı olması nedeniyle, bu çalışmada TNF- $\alpha$  ve IL-6'da belirlenen seviyeler bakteri türlerine bağlı olarak değişmemiş olabilir. Adipoz dokudaki inflamatuvar biyolojik belirteçlerin lokal gen ekspresyonu ölçülmediğinden bakteri suşlarının inflamatuvar biyolojik belirteçler üzerindeki etkisini aydınlatmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Karimi ve ark., 2017). Çalışmamızda IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  ve CRP seviyelerinde; probiyotik takviyesi verilen ratlarda, yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen gruptaki ratlara kıyasla azalma saptandı. Obez ratlar ve probiyotik verilen obez ratlara ait IL-6 ve TNF- $\alpha$  ortalama değerleri incelendiğinde; bu belirteçlerde oluşan azalma, obez ratlarda probiyotik takviyesinin olumlu etkisini göstermektedir. Aynı şekilde bu grupların yer alan ratların CRP seviyelerindeki azalma sonucu da bu olumlu etkiyi destekler niteliktedir. Buna

rağmen antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 ortalama değerinde ise probiyotik takviyesi sonrasında artış meydana gelmemiştir.

Yapılan insan çalışmalarında da sonuçlar benzer şekildedir. Obez bireylerin diyetine probiyotik eklenmesi ile vücut ağırlığı ve VKİ seviyelerinde azalma sağlanmaktadır (Kadooka ve ark., 2010; 2013; Lee ve ark., 2014). Bununla birlikte vücut ağırlığı ve VKİ seviyelerinde değişiklik saptanmayan çalışmalar da mevcuttur (Ogawa ve ark., 2014; Karlsson ve ark., 2015) Obez bireylerde probiyotik takviyesi sonrası diyabet, dislipidemi ve inflamatuvar durumlar gibi metabolik parametrelerde iyileşme sağlanan çalışmalar olduğu gibi (Ilmonen ve ark., 2011; Lee ve ark., 2014; Ogawa ve ark., 2014; McFarlin ve ark. 2017); herhangi bir değişiklik belirlenmeyen çalışmalar da bildirilmektedir (Jung ve ark., 2013; Karlsson ve ark., 2015).

Chemerin adipokin seviyelerinin, lipid ve glukoz metabolizmasında önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir (Yang ve ark., 2010). Chemerin adipokin düzeylerinin AKG, insülin (Pei ve ark., 2012; Li ve ark.,2014 ; Lloyd ve ark., 2015) ve HOMA-IR (Li ve ark., 2014 ; Lloyd ve ark., 2015) ile olumlu ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Bauer ve ark., 2012). Aynı zamanda chemerin adipokin seviyelerinin lipid profili ve inflamatuvar belirteçler ile pozitif yönde olumlu ilişkisi bildirilmiştir. (Bauer ve ark., 2012; Li ve ark., 2014; Lloyd ve ark., 2015). Sonuç olarak, chemerin adipokin seviyeleri metabolik sendrom belirteçleriyle ilişkili bulunmuştur (Stejskal ve ark.,2008; Ress ve ark., 2010; Sell ve ark.,2010). Çalışmamızda obez ratlarda chemerin adipokin seviyelerinin artması ile MetS belirteçlerinden; AKG, insülin, HOMA-IR, total kolesterol, HDL ve LDL seviyelerinde artış, trigliserit seviyelerinde ise azalma belirlendi.

Son yıllarda sıkça çalışılan bir adipokin olan chemerin dolaşımdaki seviyeleri; obezite ve obezite ile bağlantılı birçok hastalığa ilişkin parametreler ile pozitif ilişkili olduğundan, değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Chemerin ve MetS bileşenleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar olmakla birlikte; diyet yapılacak olan probiyotik takviyesinin chemerin adipokini serum seviyesi üzerine, dolayısıyla obezite ve ilişkili hastalıklar üzerine etkisi bilinmemektedir. Ayrıca probiyotiklerin de belirtilen hastalıklarla ilişkisi, çalışılan güncel konular arasındadır. Ancak probiyotiklerin chemerin adipokini üzerine etkisini araştıran çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle obez ratlarda probiyotik takviyesinin, chemerin adipokini seviyesi üzerine etkisinden

yola çıkılarak planlanan çalışmamız bu güncel parametrelerin birlikte değerlendirildiği ilk çalışma olarak literatüre katkı sağlamaktadır



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Deneysel olarak oluşturulan obez rat modellerinde probiyotik ilavesi yapılmış diyetin; metabolik sendrom bileşenlerinden diyabet, insülin direnci, lipid profili, obezite ile inflamasyon ve chemerin adipokini üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla yürüttüğümüz çalışmanın sonuçları şu şekildedir:

- Gruplar arasında başlangıç, 8. hafta ve son ağırlıklar ile ağırlık değişimleri ve VKİ değerleri açısından oluşan farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamasına rağmen, yüksek yağ içerikli diyet sonrasında probiyotik takviyesi verilen ratların, yalnızca yüksek yağ içerikli diyet verilen ratlara göre ağırlık kazanımının daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu verilere göre; yüksek yağ içerikli diyetle beslenen ratlara yapılan probiyotik takviyesinin, kalori kısıtlaması olmaksızın obez ratlarda ağırlık kazanımını azalttığı sonucuna varılmıştır.
- Grup 3'teki ratlarda probiyotik takviyesi başladıktan sonra azalarak artma eğilimi gösteren VKİ değerlerinin, chemerin düzeylerinde gözlenen azalma ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.
- AKG seviyeleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan fark olmamasına rağmen, probiyotik takviyesi verilen obez ratların, obez ratlara göre AKG seviyelerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde, probiyotik takviyesi verilen obez ratlarda insülin ve HOMA-IR seviyeleri azalmıştır ( $p<0,05$ ). Bu sonuçlar obez ratlarda probiyotik takviyesinin glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisini göstermektedir.
- Obez ratlarda, serum chemerin adipokin seviyesinde azalma ile ilişkili olabileceği düşünülen açlık plazma glukozu, insülin ve HOMA-IR seviyelerindeki azalmanın; probiyotik takviyesi ile bağlantılı olabileceği belirlenmiştir. Bu durum probiyotik takviyesinin, glukoz metabolizması üzerine olumlu etkisini chemerin düzeylerinde saptanan azalma ile sağlayabileceğini düşündürmektedir.
- Obez grup ile probiyotik takviyesi verilen obez grup arasında HDL, total kolesterol, trigliserid ve LDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

- Probiyotik takviyesi uygulanan obez ratlarda, serum chemerin adipokin seviyesinde azalma meydana gelmesi ile birlikte trigliserid ve HDL seviyelerinde azalma saptanırken, total kolesterol ve LDL seviyeleri üzerine net bir etki saptanmamıştır. Probiyotik takviyesinin lipid metabolizması üzerine etkisi değerlendirildiğinde, trigliserid seviyelerindeki azalmanın olumlu bir etki olduğu ve chemerin adipokin seviyeleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.
- Yüksek yağ içerikli diyet ile beslenen grupta, kontrol grubuna kıyasla IL-6 ve IL-10 düzeylerinde azalma, TNF- $\alpha$  düzeylerinde artış saptanmıştır. CRP seviyelerinde ise iki grubun verileri arasında değişiklik belirlenmemiştir. Obez ratlar ve probiyotik verilen obez ratlara ait IL-6 ve TNF- $\alpha$  ortalama değerleri incelendiğinde; bu belirteçlerde oluşan azalma, obez ratlarda probiyotik takviyesinin olumlu etkisini göstermektedir. Aynı şekilde bu gruplarda yer alan ratların CRP seviyelerindeki azalma sonucu da bu olumlu etkiyi desteklemektedir.
- Probiyotik takviyesi sonrası obez ratlarda, hem chemerin seviyeleri hem de IL-6, IL-10, CRP ve TNF- $\alpha$  seviyelerinde azalma tespit edilmiştir. Bu sonuçlara göre, probiyotiklerin inflamatuvar belirteçler üzerine gösterdikleri etkinin chemerin ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.
- Gruplarda yer alan ratların leptin değerleri ortalamaları sırasıyla; 586,47 $\pm$ 161,74 ng/mL, 449,38 $\pm$ 143,42 ng/mL, 331,72 $\pm$ 8,54 ng/mL olarak tespit edilmiştir (p>0,05).
- Obez ratlarda probiyotik takviyesinin chemerin adipokin seviyelerinde azalma sağladığı belirlenmiştir. Chemerin adipokin seviyesi ortalama değerleri açısından gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).
- Probiyotik takviyesi sonrası obez ratlarda, chemerin seviyelerindeki azalmanın leptin seviyelerindeki azalma ile olumlu yönde ilişkili gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Obezite ve ilişkili komorbiditelerde değişen parametreler ile chemerin adipokininin dolaşımdaki seviyeleri pozitif ilişki gösterdiğinden, bu konunun araştırılması önem taşımaktadır. Chemerin seviyelerinin değiştirilerek obezite ve obezite ile ilişkili komorbiditelerde iyileşme sağlanması hedeflenmektedir. Bu amaçla

diyete yapılan probiyotik takviyesinin chemerin seviyelerini etkileyerek, obezite ve obezite ile ilişkili hastalık belirteçleri üzerine iyileştirici etkisini ortaya koymak; chemerin adipokininin obezitenin değıştirilebilir yeni bir faktörü olduğunu göstermek açısından önemlidir. Obez ratlardan elde edilebilen bu sonuçlar, obez bireylerin diyetine probiyotik takviyesi konusunda yol gösterici nitelikte olup; chemerin seviyelerini istenilen düzeylere getirmek, hem kilo kaybının sağlanması hem de obezite ile ilişkili hastalıkların gelişme riskinin azaltılmasına katkıda bulunacaktır.



## KAYNAKLAR

- Aggarwal J, Swami G, Kumar M. Probiotics and their effects on metabolic diseases: An update. *J Clin Diagn Res* 2013;7(1):173.
- Ainslie DA, Proietto J, Fam BC, Thorburn AW. Short-term, high-fat diets lower circulating leptin concentrations in rats. *Am J Clin Nutr* 2000;71(2):438-442.
- Albert KG. International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation. *Circulation* 2009;120(16):1640-1645.
- An HM, Park SY, Lee DK, Kim JR, Cha MK, Lee SW, Ha NJ. Antiobesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium spp.* in high fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis* 2011;10(1):116.
- Andrikopoulos S, Blair AR, Deluca N, Fam BC, Proietto J. Evaluating the glucose tolerance test in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295(6):E1323–E1332.
- Andrikopoulos S, Massa CM, Aston-Mourney K, Funkat A, Fam BC, Hull RL, et al. Differential effect of inbred mouse strain (C57BL/6, DBA/2, 129T2) on insulin secretory function in response to a high fat diet. *J Endocrinol* 2005;187(1):45–53.
- Aronsson L, Huang Y, Parini P., Korach-Andre, M., Hakansson J, Gustafsson JA, et al. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with increased levels of angiopoietin-like 4 protein (ANGPTL4). *PLoS One* 2010;5(9):e13087.
- Arora T, Singh S, Sharma RK. Probiotics: interaction with gut microbiome and antiobesity potential. *Nutrition* 2013;29(4):591-596.
- Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, van der Veeke J, de Roos P, Liu H, Cross JR, Pfeffer K, Coffey PJ, et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature* 2013;504(7480):451–455.
- Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(44):15718-15723.

- Bagarolli 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.
- Bauer S, Bala M, Kopp A, Eisinger K, Schmid A, Schneider S, Neumeier M, Buechler C. Adipocyte chemerin release is induced by insulin without being translated to higher levels in vivo. *Eur J Clin Invest* 2012;42(11):1213–1220.
- Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157(1):121-141.
- 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.
- Bielohuby M, Sisley S, Sandoval D, Herbach N, Zengin A, Fischereder M et al. Impaired glucose tolerance in rats fed low-carbohydrate, high-fat diets. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305(9):E1059–E1070.
- Bindels LB, Dewulf EM, Delzenne NM. GPR43/FFA2: physiopathological relevance and therapeutic prospects. *Trends Pharmacol Sci* 2013;34(4):226–232.
- Blüher M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27(2):163–177.
- Booth A, Magnuson A, Fouts J, Foster M. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2015;21(1):57–74.
- Bordoni A, Amaretti A, Leonardi A, Boschetti E, Danesi F, Matteuzzi D, Rossi M. Cholesterol-lowering probiotics: in vitro selection and in vivo testing of *Bifidobacteria*. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013; 97(18), 8273-8281.
- Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine* 2016;8(1):42.
- Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D. Chemerin Is a Novel Adipokine Associated with Obesity and Metabolic Syndrome. *Endocrinology* 2007;148(10):4687–4694.
- Brun P, Castagliuolo I, Leo VD, Buda A, Pinzani M, Palù G, Martines D. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292(2):G518-G525.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2004;292(14):1724-1737.



- Butland B, Jebb S, Kopelman P, McPherson K, Thomas S, Mardell J, Parry V. Foresight. Tackling obesities: future choices. Project report 2007.
- Caesar R, Reigstad CS, Backhed HK, Reinhardt C, Ketonen M, Lunden GO, Cani PD, Backhed F. Gut-derived lipopolysaccharide augments adipose macrophage accumulation but is not essential for impaired glucose or insulin tolerance in mice. *Gut* 2012;61(12):1701-1707.
- Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Waget A. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56(7):1761-1772.
- Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008;57(6):1470-1481.
- Cani PD, Everard A. Talking microbes: when gut bacteria interact with diet and host organs. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(1):58–66.
- Cani PD, Hoste S, Guiot Y, Delzenne NM. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *Br J Nutr* 2007;98(1):32-37.
- Cani PD. Metabolism in 2013: The gut microbiota manages host metabolism. *Nature Reviews Endocrinology* 2014;10(2):74-76.
- Cano-Garrido O, Seras-Franzoso J, Garcia-Fruitos E. Lactic acid bacteria: Reviewing the potential of a promising delivery live vector for biomedical purposes. *Microb Cell Fact* 2015;14(1):137.
- Carvalho BM, Abdalla Saad MJ. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Mediators of inflammation* 2013.
- Ceyhan N, Alic H. Bağırsak mikroflorası ve probiyotikler. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*. 2012;5(1):107-113.
- Chakaroun R, Raschpichler M, Klötting N, Oberbach A, Flehmig G, Kern M., Schön MR, ShangE, Lohmann T, Dreßler M, Fasshauer M, Stumvoll M, Blüher M. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesity. *Metab Clin Exp* 2012;61(5):706-714.
- Chang S, Eisenberg D, Zhao L, Adams C, Leib R, Morser K, Leung L. Chemerin Activation in Human Obesity. *Obesity* 2016;24(7):1522–1529.

- Chang CJ, Lu CC, Lin CS, Martel J, Ko YF, Ojcius DM, Lai HC. *Antrodia cinnamomea* reduces obesity and modulates the gut microbiota in high-fat diet-fed mice. *Int J Obes* 2017.
- Chen J, Wang R, Li XF, Wang RL. *Bifidobacterium adolescentis* supplementation ameliorates visceral fat accumulation and insulin sensitivity in an experimental model of the metabolic syndrome. *Br J Nutr* 2012;107(10):1429-1434.
- Chen JJ, Wang R, Li XF, Wang RL. *Bifidobacterium longum* supplementation improved high-fat-fed-induced metabolic syndrome and promoted intestinal Reg I gene expression. *Exp Biol Med* 2011;236(7):823-831.
- Chiller K, Selkin BA, Murakawa GJ. Skin microflora and bacterial infections of the skin. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6(3):170-174.
- Chu SH, Lee MK, Ahn KY et al. Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome. *PLoS ONE* 2012;7:e34710.
- Commane D, Hughes R, Shortt C, Rowland I. The potential mechanisms 905 involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutation Research* 2005;59(1):276-89.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505(7484):559–563.
- De Henau O, Degroot G-N, Imbault V, Robert V, De Poorter C, Mcheik S, et al. Signaling Properties of Chemerin Receptors CMKLR1, GPR1 and CCRL2. *PLoS ONE* 2016;11(10):e0164179.
- De Preter V, Vanhoutte T, Huys G, Swings J, De Vuyst L, Rutgeerts, P, Verbeke K. Effects of *Lactobacillus casei* Shirota, *Bifidobacterium breve*, and oligofructose-enriched inulin on colonic nitrogen-protein metabolism in healthy humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292(1):G358-G368.
- Delzenne NM, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck AM. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *Br J Nutr* 2005;93(S1):S157-S161.
- Delzenne NM, Cani PD, Everard A et al. Gut microorganisms as promising targets for the management of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015;58(10):2206–2217.
- den Besten G, Lange K, Havinga R, van Dijk TH, Gerding A, van Eunen K, et al. Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host

carbohydrates and lipids. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;305(12):G900–910.

den Besten G, van Eunen K, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res* 2013;54(9):2325-2340.

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.

Drissi F, Merhej V, Angelakis E, El Kaoutari A, Carriere F, Henrissat B, Raoult D. Comparative genomics analysis of *Lactobacillus* species associated with weight gain or weight protection. *Nutrition & Diabetes* 2014;4(2):e109.

DuPont AW, DuPont HL. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2011;8(9):523-531.

Dupont J, Pollet-Villard X, Reverchon M, Mellouk N, Levy R. Adipokines in human reproduction. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2015;24(1):11–24.

Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E., Dethlefsen L, Sargent M, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005;308(5728):1635-8.

Eisinger K, Liebisch G, Schmitz G, Aslanidis C, Krautbauer S, Buechler C. Lipidomic analysis of serum from high fat diet induced obese mice. *Int J Mol Sci* 2014;15(2):2991-3002.

Ellenbroek JH, van Dijck L, Tons HA, Rabelink TJ, Carlotti F, Ballieux BE, et al. Long-term ketogenic diet causes glucose intolerance and reduced beta-alpha-cell mass but no weight loss in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306(5):E552–E558.

El-Mesallamy HO, O El-Derany MO, Hamdy NM. Serum omentin-1 and chemerin levels are interrelated in patients with Type 2 diabetes mellitus with or without ischaemic heart disease. *Diabet Med* 2011;28(10):1194–1200.

Erdelyi I, Levenkova N, Lin EY, Pinto JT, Lipkin M, Quimby FW, et al. Western-style diets induce oxidative stress and dysregulate immune responses in the colon in a mouse model of sporadic colon cancer. *J Nutr* 2009;139(11):2072-2078.

Erdoğan S, Yılmaz FM, Yazıcı O, Yozgat A, Sezer S, Ozdemir N, Uysal S, Purnak T, Sendur MA, Ozaslan E. Inflammation and chemerin in colorectal cancer. *Tumor Biol* 2016;37(5):6337–6342.

- Ernst MC, Issa M, Goralski KB, Sinal KJ. Chemerin Exacerbates Glucose Intolerance in Mouse Models of Obesity and Diabetes. *Endocrinology* 2010;151(5):1998–2007.
- Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(11):660-667.
- Everard A, Belzer C, Geurts L et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(22):9066–9071.
- Everard A, Cani PD. Gut microbiota and GLP-1. *Rev Endocr Metab Disord* 2014;15(3):189–196.
- FAO/WHO. Guidelines for the evaluation of probiotics in food. Joint Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food., London Ontario, Canada. 2002.
- Fatima SS, Bozaoglu K, Rehman R, Alam F, Memon AS. Elevated Chemerin Levels in Pakistani Men: An Interrelation with Metabolic Syndrome Phenotypes. *PLoS ONE* 2013;8(2):e57113.
- Fatima SS, Butt Z, Bader N, Pathan AZ, Hussain S, Iqbal NT. Role of multifunctional Chemerin in obesity and preclinical diabetes. *Obes Res Clin Pract* 2015;9(5):507-512.
- Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and the management of inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel. Dis* 2004;10(3):286–299.
- Franks PW, McCarthy MI. Exposing the exposures responsible for type 2 diabetes and obesity. *Science* 2016;354(6308):69–73.
- Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Med Clin N Am* 2011;95(5):893-902.
- Gee JM, Johnson IT. Dietary lactitol fermentation increases circulating peptide YY and glucagon-like peptide-1 in rats and humans. *Nutrition* 2005;21(10):1036-1043.
- Gérard P. Metabolism of cholesterol and bile acids by the gut microbiota. *Pathogens* 2013;3(1):14-24.
- Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, Rotellar F. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes* 2012;36(2):286-294.

- Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, Muruganandan S, Sinal CJ. Chemerin, a Novel Adipokine That Regulates Adipogenesis and Adipocyte Metabolism. *J Biol Chem* 2007;282(38):28175–28188.
- Grundey, SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome. *Circulation* 2004;109(3):433-438.
- Guo Z, Liu XM, Zhang QX, Shen Z, Tian FW, Zhang H, et al. Influence of consumption of probiotics on the plasma lipid profile: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:844–850.
- Haller D, Antoine JM, Bengmark S, Enck P, Rijkers GT, Lenoir-Wijnkoop I. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: probiotics in chronic inflammatory bowel disease and the functional disorder irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2010;140(3):690S-697S.
- Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutr Res Rev* 2010;23(2):270–299.
- Havel, PJ. Update on adipocyte hormones. *Diabetes* 2004;53(1):143-151.
- Havenaar, R. Intestinal health functions of colonic microbial metabolites: a review. *Beneficial Microbes* 2011;2(2):103-114.
- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B., et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(8):506-514.
- Hill JO. Understanding and addressing the epidemic of obesity: An energy balance perspective. *Endocrine reviews* 2006;27(7):750-761.
- Hollister EB, Gao C, Versalovic J. Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology* 2014;146(6):1449–1458.
- Holt RGI, Hanley NA. *Essential Endocrinology and Diabetes, Includes Desktop Edition, 6th Edition*, New Jersey-US, Wiley-Blackwell. 2012:343-359.
- Howarth GS. Inflammatory bowel disease, a dysregulated hostmicrobiota interaction: are probiotics a new therapeutic option? *J. Gastroenterol. Hepatol* 2008;23(12):1777-1779.

- Hull MW, Chow AW. Indigenous microflora and innate immunity of the head and neck. *Infect Dis Clin North Am* 2007;21(2):265-282.
- Huypens P, Sass S, Wu M, Dyckhoff D, Tschöp M, Theis F, Beckers J. Epigenetic germline inheritance of diet-induced obesity and insulin resistance. *Nature genetics* 2016;48(5):497-499.
- Iimonen J, Isolauri E, Poussa T, Laitinen K. Impact of dietary counselling and probiotic intervention on maternal anthropometric measurements during and after pregnancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2011;30(2):156-164.
- Inoue D, Tsujimoto G, Kimura I. Regulation of energy homeostasis by GPR41. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014;5:81.
- Ishimwe N, Daliri EB, Lee BH, Fang F, Du G. The perspective on cholesterol-lowering mechanisms of probiotics. *Mol Nutr Food Res* 2015;59(1):94-105.
- Isik A, Karavas E, Peker K et al. Male Mondor's disease is a rare entity. *Breast J* 2016; 22(6):700–701.
- Isik A, Peker K, Firat D et al. Importance of metastatic lymph node ratio in non-metastatic, lymph node-invaded colon cancer: A clinical trial. *Med Sci Monit* 2014;20: 1369–1375.
- Issa ME, Muruganandan S, Ernst MC, Parlee SD, Zabel BA, Butcher EC, Goralski KB. Chemokine-like receptor 1 regulates skeletal muscle cell myogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012;302(11):C1621-C1631.
- Iwata M, Ochi H, Hara Y, Tagawa M, Koga D, Okawa A, Asou Y. Initial responses of articular tissues in a murine high-fat diet-induced osteoarthritis model: pivotal role of the IPFP as a cytokine fountain. *PloS one* 2013;8(4):e60706.
- Jin CH, Yi KW, Ha YR, Shin J-H, Park HT, Kim T, Hur J-Y. Chemerin expression in the peritoneal fluid, serum, and ovarian endometrioma of women with endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 2015;74(4):379–386.
- Jones ML, Martoni CJ, Prakash S. Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by *Lactobacillus reuteri* NCIMB 30242: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(11):1234-1241.
- Jung SP, Lee KM, Kang JH, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on overweight and obese adults: a randomized, double-blind clinical trial. *Korean J Fam Med* 2013;34(2):80-89.

- Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2010;64(6):636-643.
- Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, et al. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2013;110(9):1696-1703.
- Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444(7121):840-846.
- Kaliannan K, Hamarneh SR, Economopoulos KP, Nasrin Alam S, Moaven O, Patel P, et al. Intestinal alkaline phosphatase prevents metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(17):7003-7008.
- Kang JH, Yun SI, Park HO. Effects of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on body weight and adipose tissue mass in diet-induced overweight rats. *J Microbiol* 2010;48(5):712-714.
- 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.
- Karlsson Videhult F, Ohlund I, Stenlund H, Hernell O, West CE. Probiotics during weaning: a follow-up study on effects on body composition and metabolic markers at school age. *Eur J Nutr* 2015;54(3):355-363.
- Kaur IP, Kuhad A, Garg A, Chopra K. Probiotics: delineation of prophylactic and therapeutic benefits. *J Med Food* 2009;12(2): 219-235.
- Khan MJ, Gerasimidis K, Edwards CA, Shaikh MG. Role of gut microbiota in the aetiology of obesity: proposed mechanisms and review of the literature. *J Obes* 2016;2016:7353642.
- Kim KA, Gu W, Lee IA, Joh EH, Kim DH. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PloS one* 2012;7(10):e47713.
- Kobyliak N, Virchenko O, Falalyeyeva T. Pathophysiological role of host microbiota in the development of obesity. *Nutrition Journal* 2016;15(1):43.
- Kondo S, Xiao JZ, Satoh T, Odamaki T, Takahashi S, Sugahara H, Abe K. Antiobesity effects of *Bifidobacterium breve* strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem* 2010;74(8):1656-1661.

- Koropatkin NM, Cameron EA, Martens EC. How glycan metabolism shapes the human gut microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2012;10(5):323–335.
- Krajmalnik-Brown R, Ilhan ZE, Kang DW, DiBaise JK. Effects of gut microbes on nutrient absorption and energy regulation. *Nutr Clin Pract* 2012;27(2):201-214.
- Kumar M, Nagpal R, Kumar R, Hemalatha R, Verma V, Kumar A, et al. Cholesterol-lowering probiotics as potential biotherapeutics for metabolic diseases. *Exp Diabetes Res* 2012.
- Kushner RF. Evaluation and Management of Obesity. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Longo DL, Jameson LJ, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17. Baskin, NY, McGraw-Hill Book Company. 2008.
- Kutzleb C, Busmann A, Wendland M, Maronde E. Discovery of novel regulatory peptides by reverse pharmacology: spotlight on chemerin and the RFamide peptides metastatin and QRFP. *Curr Protein Pept Sci* 2005;6:265–278.
- 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.
- Lamont BJ, Water, MF, Andrikopoulos S. A low-carbohydrate high-fat diet increases weight gain and does not improve glucose tolerance, insulin secretion or  $\beta$ -cell mass in NZO mice. *Nutrition & diabetes* 2016;6(2):e194.
- Lancha A, Frühbeck G, Gómez-Ambrosi J. Peripheral signalling involved in energy homeostasis control. *Nutrition research reviews* 2012;25(2):223-248.
- Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. Adipokines: Molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ Physiol* 2005;288(5):H2031–H2041.
- Le Barz M, Anhe FF, Varin TV, Desjardins Y, Levy E, Roy D, Marette, A. Probiotics as complementary treatment for metabolic disorders. *Diabetes & Metabolism Journal* 2015;39(4):291-303.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin JJ, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500(7464):541.
- LeBlanc JG, Chain F, Martín R, Bermúdez-Humarán LG, Courau S, Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and



vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact* 2017; 2017;16(1):79.

- 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.
- Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim, DJ, Lee KE, Park JH. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim. Biophys. Acta* 2006;1761(7):736-744.
- Lehrke M, Becker A, Greif M, Stark R, Laubender RP, von Ziegler F, Lebherz C, Tittus J, Reiser M, Becker C, Goke B, Leber AW, Parhofer KG, Broedl UC: Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(2):339–344.
- Leser TD, Mølbak L. Better living through microbial action: the benefits of the mammalian gastrointestinal microbiota on the host. *Environmental microbiology* 2009;11(9):2194-2206.
- Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444(7122):1022–1023.
- Li C, Li X, Han H, Cui H, Peng M, Wang G, Wang Z. Effect of probiotics on metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Medicine* 2016;95(26):4088.
- Li Y, Shi B, Li S. Association between Serum Chemerin Concentrations and Clinical Indices in Obesity or Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014;9(12):e113915.
- Lloyd JW, Zerfass KM, Heckstall EM, Evans KA. Diet-induced increases in chemerin are attenuated by exercise and mediate the effect of diet on insulin and HOMA-IR. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;6(5):189-198.
- Lozano I, Van der Werf R, Bietiger W, Seyfritz E, Peronet C, Pinget M, Dal. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. *Nutrition & metabolism* 2016;13(1):15.
- Luangsay S, Wittamer V, Bondue B, De Henau O, Rouger L, Brait M, Franssen J, Nadai P, Huaux F, Parmentier M. Mouse ChemR23 Is Expressed in Dendritic Cell Subsets and Macrophages, and Mediates an Anti-Inflammatory Activity of Chemerin in a Lung Disease Model. *J Immunol* 2009;183(10):6489–6499.

- Lye HS, Rahmat-Ali GR., Liong MT. Mechanisms of cholesterol removal by *Lactobacilli* under conditions that mimic the human gastrointestinal tract. *Int Dairy J* 2010;20(3):169-175.
- Lye HS, Rusul G, Liong MT. Removal of cholesterol by *Lactobacilli* via incorporation and conversion to coprostanol. *J Dairy Sci* 2010;93(4):1383-1392.
- Ma X, Hua J, Li Z. Probiotics improve high fat diet-induced hepatic steatosis and insulin resistance by increasing hepatic NKT cells. *J Hepatol* 2008;49(5):821-830.
- Marchesi JR, Adams DH, Fava F, Hermes GDA, Hirschfield GM, Hold G, et al. The gut microbiota and host health: A new clinical frontier. *Gut* 2015; gutjnl-2015-309990.
- Martin FP, Wang Y, Sprenger N, Yap IK, Lundstedt T, Lek P, Kochhar S. Probiotic modulation of symbiotic gut microbial–host metabolic interactions in a humanized microbiome mouse model. *Molecular Systems Biology* 2008;4(1):157.
- Masi LN, Martins AR, Crisma AR, do Amaral CTL, Davanzo MR, Serdan TDA, da Cunha de S RDC, Cruz MM, Alonso-Vale MIC, Torres RNP, et al. 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.
- Mattern A, Zellmann T, Beck-Sickinger AG. Processing, Signaling, and Physiological Function of Chemerin. *IUBMB* 2014;66(1):19-26.
- McFarlin BK, Henning AL, Bowman EM, Gary MA, Carbajal KM. Oral spore-based probiotic supplementation was associated with reduced incidence of post-prandial dietary endotoxin, triglycerides, and disease risk biomarkers. *World J Gastrointest* 2017;8(3):117.
- Meder W, Wendland M, Busmann A, Kutzleb C, Spodsberg N, John H, Forssmann WG. Characterization of human circulating TIG2 as a ligand for the orphan receptor ChemR23. *FEBS letters* 2003;555(3):495-499.
- Mihailović M, Živković M, Jovanović JA, Tolinački M, Sinadinović M, Rajić J, Vidaković M. Oral administration of probiotic *Lactobacillus paraplantarum* BCGG11 attenuates diabetes-induced liver and kidney damage in rats. *J Funct Foods* 2017;38:427-437.
- Milanski M, Degasperi G, Coope A, Morari J, Denis R, Cintra DE, Curi R. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci* 2009;29(2):359-370.

- Million M, Angelakis E, Paul M, Armougom F, Leibovici L, Raoult D. Comparative meta-analysis of the effect of *Lactobacillus* species on weight gain in humans and animals. *Microbial Pathogenesis* 2012;53(2):100-108.
- Moran-Ramos S, He X, Chin EL, Tova AR, Torres N, Slupsky CM, Raybould HE. Nopal feeding reduces adiposity, intestinal inflammation and shifts the cecal microbiota and metabolism in high-fat fed rats. *PloS one* 2017;12(2):e0171672.
- Musso G, Gambino R, Cassader M: Obesity, diabetes, and gut microbiota: The hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care* 2010;33(10):2277–2284.
- Müdürlüğü, SBSAG. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010.
- Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009;136(1):65-80.
- 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.
- Nieuwdorp M, Gilijamse PW, Pai N, Kaplan LM. Role of the microbiome in energy regulation and metabolism. *Gastroenterology* 2014;146(6),1525-1533.
- Nova E, Pérez de Heredia F, Gómez-Martínez S, Marcos A. The role of probiotics on the microbiota: Effect on obesity. *Nutr Clin Pract* 2016;31(3):387-400.
- 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.
- Núñez IN, Galdeano CM, de LeBlanc ADM, Perdígón G. Evaluation of immune response, microbiota, and blood markers after probiotic bacteria administration in obese mice induced by a high-fat diet. *Nutrition* 2014;30(11):1423-1432.
- Núñez IN, Galdeano CM, de LeBlanc ADM, Perdígón G. *Lactobacillus casei* CRL 431 administration decreases inflammatory cytokines in a diet-induced obese mouse model. *Nutrition* 2015;31(7):1000-1007.
- Ogawa A, Kadooka Y, Kato K, Shirouchi B, Sato M. *Lactobacillus gasseri* SBT2055 reduces postprandial and fasting serum non-esterified fatty acid

- levels in Japanese hypertriacylglycerolemic subjects. *Lipid Health Dis* 2014;13(1):36.
- Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity in the United States, 2009-2010. 2012:1-8.
- O'Hara AM, Shanahan F. Mechanisms of action of probiotics in intestinal diseases. *Sci World J* 2007;7:31-46.
- O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports* 2006;7(7):688-693.
- Ottman N, Smidt H, De Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do?. *Front Cell Infect Microbiol* 2012;2.
- Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11(2):85-97.
- Panchal, S. K., Ward, L., & Brown, L. Ellagic acid attenuates high-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *Eur J Nutr* 2013;52(2):559-568.
- Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2009;89(6):1751-1759.
- Pei L, Yang J, Du J, Liu H, Ao N, Zhang Y. Downregulation of chemerin and alleviation of endoplasmic reticulum stress by metformin in adipose tissue of rats. *Diabetes Res Clin Pract Suppl* 2012;97(2):267-275.
- Pekcan G. Beslenme Durumunun Saptanması. Baysal, A, Bozkurt, N, Pekcan, G, Besler, T Aksoy M, Merdol KT, Keçecioğlu S, Mercangil SM. *Diyet El Kitabı*, 7. Baskı, Ankara, Hatipoğlu Yayınevi. 2013;67-142.
- Pekcan, G. Yetişkin bireylerde antropometrik yöntemlerde beslenme durumunun değerlendirilmesi. *Hastalıklarda diyet tedavisi*. 1.Baskı, İstanbul, Yelken Basım. 2013;1-8.
- Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: The role of glucose, lipids and endotoxin. *Int J Endocrinol* 2013;216(1):T1-T15.
- Qiao Y, Sun J, Ding Y, Le G, Shi Y. Alterations of the gut microbiota in high-fat diet mice is strongly linked to oxidative stress. *Appl Microbiol Biotechnol* 2013;97(4):1689-1697.

- 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* 2017.
- Rajkumar H, Mahmood N, Kumar M, Varikuti SR, Challa HR, Myakala SP. Effect of probiotic (VSL3) and omega-3 on lipid profile, insulin sensitivity, inflammatory markers, and gut colonization in overweight adults: a randomized, controlled trial. *Mediators of inflammation* 2014.
- Reichardt N, Duncan SH, Young P et al. Phylogenetic distribution of three pathways for propionate production within the human gut microbiota. *ISME J* 2014;8(6):1323-1335.
- Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM. G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. *Cell Metab* 2012;15(4):421–431.
- Ress C, Tschoner A, Engl J, Klaus A, Tilg H, Ebenbichler CF, Patsch JR, Kaser S. Effect of bariatric surgery on circulating chemerin levels. *Eur J Clin Invest* 2010; 40 (3): 277–280.
- Ríos-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de los Reyes-Gavilán CG, Salazar N. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol* 2016;7.
- Rodriguez A, Catalan, V, Gomez-Ambrosi J, Fruhbeck G. Visceral and subcutaneous adiposity: are both potential therapeutic targets for tackling the metabolic syndrome?. *Current Pharmaceutical Design* 2007;13(21):2169-2175.
- Roh S, Song S, Choi K, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M, Sasaki S. Chemerin—A new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;362(4):1013-1018.
- Roman AA, Parlee SD, Sinal CJ. Chemerin: a potential endocrine link between obesity and type 2 Diabetes. *Endocrine* 2012;42(2):243–251.
- Rouger L, Denis GR, Luangsay S, Parmentier M. ChemR23 knockout mice display mild obesity but no deficit in adipocyte differentiation. *Int J Endocrinol Metab Disord* 2013;219(3):279-289.
- Rourke JL, Dranse HJ, Sinal C. J. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease. *International Association for the Study of Obesity* 2013;14(3):245–262.
- Sanchez M, Darimont C, Panahi S, Drapeau V, Marette A, Taylor VH, Tremblay A. Effects of a Diet-Based Weight-Reducing Program with Probiotic Supplementation on Satiety Efficiency, Eating Behaviour Traits, and Psychosocial Behaviours in Obese Individuals. *Nutrients* 2017;9(3):284.

- Saravanan G, Ponmurugan P, Deepa MA, Senthilkumar B. Anti-obesity action of gingerol: effect on lipid profile, insulin, leptin, amylase and lipase in male obese rats induced by a high-fat diet. *J. Sci. Food Agric* 2014;94(14), 2972-2977.
- Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, Turker F. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology* 2013;28(2);169-180.
- Satman I, Yilmaz T, Sengül, A, Salman S, Salman F, Uygur S, Karsidag K. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey. *Diabetes care*, 2002;25(9):1551-1556.
- Sell H, Deshaies Y, Richard D. The brown adipocyte: update on its metabolic role. *Int J Biochem Cell Biol* 2004;36(11):2098-2104.
- Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot J, Bedossa P, Tordjman J, Eckel J, Clément K. Chemerin Correlates with Markers for Fatty Liver in Morbidly Obese Patients and Strongly Decreases after Weight Loss Induced by Bariatric Surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2892–2896.
- Shen W, Tian C, Chen H, Yang Y, Zhu D, Gao P, Liu J. Oxidative stress mediates chemerin-induced autophagy in endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 2013;55:73–82.
- 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* 2017:1-10.
- Shirouchi B, Nagao K, Umegatani M, Shiraishi A, Morita Y, Kai S, Sato M. Probiotic *Lactobacillus gasseri* SBT2055 improves glucose tolerance and reduces body weight gain in rats by stimulating energy expenditure. *Br J Nutr* 2016;116(3):451-458.
- Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 2016;535(7610):56-64.
- Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome In a caucasian population – a pilot study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008;152(2):217–221.
- Stenman LK, Waget A, Garret C, et al. Potential probiotic *Bifidobacterium animalis* ssp *lactis* 420 prevents weight gain and glucose intolerance in diet-induced obese mice. *Benef Microbes.* 2014;5(4):437-445.

- Steven S, Dib M, Hausding M, Kashani F, Oelze M, Kröller-Schön S, Lutgens E. CD40L controls obesity-associated vascular inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in high fat diet-treated and db/db mice. *Cardiovascular research* 2017.
- St-Onge MP, Farnworth ER, Jones PJ. Consumption of fermented and nonfermented dairy products: Effects on cholesterol concentrations and metabolism. *Am J Clin Nutr* 2000; *71*(3):674-681.
- Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kitazawa R, Iida K, Okimura Y, Kaji H, Kitazawa S, Kasuga M, Chihara M. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. *FEBS Letters* 2008;*582*:573–578.
- Tamboli CP, Neut C, Desreumaux P, Colombel JF. Dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Gut* 2004;*53*(1):1–4.
- Teixeira LG, Leonel AJ, Aguilar EC, Batista NV, Alves AC, Coimbra CC, Leite JIA. The combination of high-fat diet-induced obesity and chronic ulcerative colitis reciprocally exacerbates adipose tissue and colon inflammation. *Lipids Health Dis* 2011;*10*(1):204.
- Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008;*7*(8):678-693.
- Thomas S, Kratzsch D, Schaab M, Scholz M, Grunewald S, Thiery J, Paasch U, Kratzsch J. Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa. *Fertil Steril* 2013;*99*(5):1256–1263.
- Tilg H, Adolph TE. Influence of the human intestinal microbiome on obesity and metabolic dysfunction. *Curr Opin Pediatr* 2015;*27*(4):496–501.
- Tilg H, Moschen AR. Microbiota and diabetes: an evolving relationship. *Gut* 2014;*63*(9):1513–1521.
- Tolhurst G, Heffron H, Lam YS et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the Gprotein- coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012;*61*(2):364–371.
- Trautvetter U, Ditscheid B, Kiehntopf M, Jahreis G. A combination of calcium phosphate and probiotics beneficially influences intestinal *Lactobacilli* and cholesterol metabolism in humans. *Clinical nutrition* 2012;*31*(2):230-237.
- Trayhurn P, Bing C, Wood IS. Adipose tissue and adipokines—Energy regulation from the human perspective. *J Nutr* 2006;*136*(7):1935S–1939S.

- Tremaroli V, Backhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature* 2012;489(7415):242–249.
- Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunencko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457(7228):480–484.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444(7122):1027–1031.
- TÜİK, Türkiye Sağlık Araştırması. 2016, <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=24573>, 2016.
- Ursell LK, Haiser HJ, Van Treuren W, Garg N, Reddivari L, Vanamala J, Knight R. The intestinal metabolome: an intersection between microbiota and host. *Gastroenterology* 2014;146(6):1470-1476.
- Ussar S, Fujisaka S, Kahn CR. Interactions between host genetics and gut microbiome in diabetes and metabolic syndrome. *Molecular metabolism* 2016;5(9):795-803.
- Verna EC, Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3(5):307-319.
- Verstraelen H. Cutting edge: the vaginal microflora and bacterial vaginosis. *Verh K Acad Geneesk Belg* 2005;70(3):147-174.
- Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, Louis, P. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME Journal* 2011;5(2):220-230.
- Wang J, Tang H, Zhang C, et al. 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 P, Mariman E, Renes J, Keijer J. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. *J Cell Physiol* 2008;216(1):3-13.
- Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, Wiest R, Schölmerich J. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. *Clinical endocrinology* 2010;72(3):342-348.
- Weigert J, Obermeier F, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, Aslanidis C, Rogler G, Ott C, Schafler A, Schölmerich J, Buechler C. Circulating Levels of Chemerin and Adiponectin Are Higher in Ulcerative Colitis and Chemerin Is Elevated in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(4):630-637.



- Westerink J, Hajer G.R, Kranendonk MEG, Schipper HS, Monajemi H, Kalkhoven E, Visseren FLJ. An Oral Mixed Fat Load Is Followed by a Modest Anti-inflammatory Adipocytokine Response in Overweight Patients with Metabolic Syndrome. *Lipids* 2014;49(3):247–254.
- White PA, Araújo JM, Cercato LM, Souza LA, Barbosa APO, Quintans-Junior LJ, Santos MRV. *Chrysobalanus icaco* L. leaves normalizes insulin sensitivity and blood glucose and inhibits weight gain in high-fat diet-induced obese mice. *J Med Food* 2016;19(2):155-160.
- Winzell MS, Ahren B. The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53(3):S215–S219.
- Wittamer V, Franssen JD, Vulcano M et al. Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *J Exp Med* 2003;198(7):977–985.
- 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 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic (No. 894). World Health Organization.
- World Health Organization 2017. BMI classification [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html), 2017.
- World Health Organization 2017. Obesity and overweight. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, 2017.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Sinha R. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334(6052):105-108.
- Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003;112:1821–1830.
- Yamaguchi Y, Du XY, Zhao L, Morser J, Leung LL. Proteolytic cleavage of chemerin protein is necessary for activation to the active form, Chem157S, which functions as a signaling molecule in glioblastoma. *J Biol Chem* 2011;286(45):39510-39519.
- Yang M, Yang G, Dong J, Liu Y, Zong H, Liu H, Boden G, Li L. Elevated plasma levels of chemerin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hypertension. *J Investig Med* 201;58(7):883-886.

- 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.
- Yoo SR, Kim YJ, Park DY, Jung UJ, Jeon SM, Ahn YT, Choi MS. *Probiotics L. plantarum* and *L. curvatus* in Combination Alter Hepatic Lipid Metabolism and Suppress Diet-Induced Obesity. *Obesity* 2013;21(12):2571-2578.
- Zabel BA, Allen SJ, Kulig P et al. Chemerin activation by serine proteases of the coagulation, fibrinolytic, and inflammatory cascades. *J Biol Chem* 2005;280:34661-6.
- Zabel BA, Ohyama T, Zuniga L, Kim JY, Johnston B, Allen SJ, Guido DG, Handel TM, Butcher EC. Chemokine-like receptor 1 expression by macrophages in vivo: regulation by TGF-beta and TLR ligands. *Exp Hematol* 2006;34(8):1106-1114.
- Ze X, Le Mougen F, Duncan SH, Louis P, Flint HJ. Some are more equal than others: the role of “keystone” species in the degradation of recalcitrant substrates. *Gut Microbes* 2013;4(3):236-240.
- Zhao L, Yamaguchi Y, Sharif S, et al. Chemerin158K protein is the dominant chemerin isoform in synovial and cerebrospinal fluids but not in plasma. *J Biol Chem* 2011;286:39520-39527.

## EKLER

### Ek-1: Etik Kurul Kararı



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



Sayı : 68489742-604.01-E.29663  
Konu : HADYEK Kurul Kararı

30/12/2016

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

#### KURUL KARARI

KARAR NO: 12	KARAR TARİHİ: 28.12.2016			
PROJE BAŞLIĞI: Obez Ratlarda Probiyotik Kullanımının Chemerin Adipokini Ve Metabolik Sendrom Üzerine Etkisinin Deneysel 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	ÜNVAN	ADI SOYADI	TC NO	KURUMU
1	Araş.Gör	Menşure Nur ÇELİK		OMU Sağlık Bilimleri Fak

- Yukarıda tanımlanan çalışmayı; belirtilen araştırmacılar ile gerçekleştireceğini, ekip dışında başka kişileri HADYEK ten izin almadan iştirak ettirmeyeceğini, çalışmanın başından sonuna kadar başkaları ile paylaşmayacağını ve yayın haline dönüştüğünde belirtilen katkı sırasına göre yayınlayacağını,
- Üniversitemiz WEB sayfasında güncel hali yayınlanan, 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 yaptırmayacağını,
- Proje sürecinde işlemlerde ve çalışma ekibinde yapılacak değişiklikler için OMU-EBYS sistemi üzerinden HADYEK 'e izin başvurusunda bulunacağını ve onay gelinceye kadar çalışmalarını durduracağını,
- 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 süresince, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesinde yer alan etik ilkelerle uyumlayan veya beklenmeyen ters bir etki veya olay olduğunda derhal Yerel Etik Kurul 'a bildireceğini Kabul ve taahhüt eden kimlik ve iletişim bilgileri yukarıda yazılı yürütücünün Araştırma Projesi, Etik Kurul Üyeleri tarafından OMU HADYEK yönergesi kapsamında Etik İlkelere UYGUN bulunmuştur.

e-İmzalıdır

Prof. Dr. Feriät KOLBAKIR  
HADYEK

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü

Telefon: 0362 312 19 19 Faks: 0362 457 60 91

Elektronik Ağ: <http://www.omu.edu.tr/>

Kep Adresi: [omu@hs01.kep.tr](mailto:omu@hs01.kep.tr)

Feriät KOLBAKIR

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.  
Evrak teyidi <https://ebyzsorgu.omu.edu.tr> adresinden 0050-A02E-09U6 kodu ile yapılabilir.



KARAR NO: 12	KARAR TARİHİ 28.12.2016
<b>DENEY HAYVANLARI YEREL ETİK KURUL KARAR ONAYI</b>	
<b>PROJE BAŞLIĞI: Obez Ratlarda Probiyotik Kullanımının Chemerin Adipokini Ve Metabolik Sendrom Üzerine Etkisinin Deneysel Olarak Araştırılması</b>	
<b>YÜRÜTÜCÜ: Yrd.Doç.Dr. Mehtap ÜNLÜ SÖĞÜT</b>	
<b>İMZA</b> Prof. Dr. Abdurrahman AKSOY Üye	<b>KATILMADI</b> Prof. Dr. Mehmet Ender ARITÜRK Üye
<b>KATILMADI</b> Prof. Dr. Ahmet GÜLER Üye	<b>İMZA</b> Prof. Dr. Hasan Tahsin KEÇELİGİL Üye
<b>KATILMADI</b> Prof. Dr. Umur SAKALLIOĞLU Üye	<b>İMZA</b> Prof. Dr. Rüştü Cankon GERMİYANOĞLU Üye
<b>İMZA</b> Doç. Dr. Berfin M GÖLCÜ Üye	<b>İMZA</b> Doç. Dr. Yüksel TERZİ Üye
<b>İMZA</b> İnş. Müh. Ahmet CENGİZ Üye	<b>KATILMADI</b> Doç. Dr. Oğuzhan YANAR Üye
<b>İMZA</b> Ecz. Onur Ferhat KARACAN Üye	<b>İMZA</b> Vet. Hek. Mustafa ERMİŞ Üye
<b>İMZA</b> Prof. Dr. Feri̇at KOLBAKIR Başkan	

5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile üretilmiştir.  
Evrak teyidi <https://ebysorgu.omu.edu.tr> adresinden 0050-A02E-09U6 kodu ile yapılabilir.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Menşure Nur ÇELİK

Doğum Yeri: SAMSUN

Doğum Tarihi: 11/06/1991

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Diller: İngilizce

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl):

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

Yüksek Lisans- Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Diyetetik  
Anabilim Dalı- 2016 (Bahar)

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

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl:

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik  
Bölümü 2015-Halen

E-posta: mensurenur.celik@omu.edu.tr