



## İkinci Beyin: Bağırsak

Oğuzcan KOCA<sup>1a</sup>, Nurcan DÖNMEZ<sup>1b</sup>✉

1. Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE.  
ORCID: 0000-0001-5311-3111<sup>a</sup>, 0000-0003-4271-598X<sup>b</sup>

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
10.03.2020	07.07.2020	27.10.2020

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**  
**Koca O, Dönmez N:** İkinci Beyin: Bağırsak. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg., 15(2): 187-195, 2020. DOI: 10.17094/ataunivbd.701620

**Öz:** Bağırsak mikrobiyotası konakçılara paralel olarak gelişen ve konakçının fizyolojik ortamına bağlı karmaşık bir ekosistemi temsil etmektedir. Enterik sinir sisteminin 100 milyondan fazla nöron içermesi ve merkezi sinir sisteminden bağımsız işlev görebilmesi onun ikinci beyin olarak adlandırılmasına da neden olmuştur. Bağırsak mikrobiyotası beyin ve bağırsak arasında bir ilişki oluşturarak insan sağlığı üzerinde önemli bir rol oynar. Hastalıklarla bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki incelendiğinde bazı hastalıklarda özel bir mikrobiyota olduğu ortaya konmuştur. Bu mikrobiyota sağlıklı bir insanın mikrobiyotasından farklıdır. Obezite, diyabet gibi metabolik hastalıklar ve Parkinson, Alzheimer gibi nörodejeneratif bozukluklarla bağırsak mikrobiyotası arasında bağlantı olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar sunulmuştur. Yapılan araştırmalar gastrointestinal sistemde yaşayan faydalı ve zararlı mikroorganizmaların immün sistemi, nöral yolları ve merkezi sinir sistemini uyardığını ortaya koymaktadır. Bu mikroorganizmalar beyin ve bağırsak için önemli olan gama amino bütirik asit, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitter maddeleri üretmektedir. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasına olan ilgi ve bu doğrultuda yapılan çalışmalar bu bakterilerin çevresel faktörlerden nasıl etkilendiğini ve sinir sistemi üzerinde nasıl etkiler oluşturabildiğini göstermiştir. Çevresel etkenler ve beslenmenin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri de son yıllarda açığa çıkmaya başlamıştır. Bu makalede bağırsak mikrobiyotasının beyin, davranış ve nöropsikiyatrik bozukluklar üzerine etkisi incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Alzheimer, Bağırsak, Beyin, Mikrobiyota, Parkinson.

## Second Brain: Gut

**Abstract:** Intestinal microbiota represents a complex ecosystem that develops in parallel with the hosts and depends on the physiological environment of the host. The enteric nervous system containing more than 100 million neurons and its ability to function independently from the central nervous system also caused it to be called the second brain. The gut microbiota plays an important role in human health by creating a relationship between the brain and the gut. When the relationship between diseases and intestinal microbiota is examined, it is revealed that there is a special microbiota in some diseases. This microbiota is different from the microbiota of a healthy person. Strong evidence is provided that there is a link between metabolic diseases such as obesity, diabetes, and neurodegenerative disorders such as Parkinson and Alzheimer's, and intestinal microbiota. Research shows that beneficial and harmful microorganisms living in the gastrointestinal tract stimulate the immune system, neural pathways and central nervous system. These microorganisms produce neurotransmitter substances such as gamma amino butyric acid, dopamine and serotonin, which are important for the brain and intestine. In this article, the effects of intestinal microbiota on brain, behavior and neuropsychiatric disorders were investigated.

**Keywords:** Alzheimer, Brain, Gut, Microbiota, Parkinson.

✉Nurcan Dönmez

Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Konya, TÜRKİYE.  
e-posta: nurcandonmez@selcuk.edu.tr

## GİRİŞ

Mikrobiyom kavramı ilk olarak Joshua Lederberg tarafından vücut alanımızı paylaşan ortak, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların ekolojik topluluğu olarak tanımlanmıştır (1). Mikrobiyom, insanların içinde veya cilt yüzeyinde bulunan mikrobiyotanın genel koleksiyonu olarak tanımlanır. İnsan mikrobiyotası vücudumuzun epitel bariyerlerinde yaşayan bakteri ve diğer mikroorganizmaların bir araya gelmesiyle oluşmaktadır. İnsan ve hayvanlarda mikrobiyota doğumdan sonra ilk 2-3 yıl boyunca stabilize olan bifidobakterilerin hâkim olduğu dinamik bir ekosistem olarak başlamaktadır. Mikrobiyal kompozisyonun çeşitliliği ve zenginliği yaşam boyunca artmaya devam etmektedir. Ayrıca, bu mikroorganizmaların sindirim, metabolizma ve bağışıklık sisteminde önemli bir rol oynadığı da gösterilmiştir (1,2,3). Mikrobiyotanın bileşimini ve sayısını konakçı genetiği, doğum şekli, bireyin yaşama tarzı, yaşı, etnik kökeni, hastalıkların görülme sıklığı, antibiyotik kullanımı ve stres gibi çeşitli faktörler belirlemektedir. Mikrobiyota fizyolojik fonksiyonları özellikle metabolizmayı, nörolojik ve bilişsel fonksiyonları, hematopoezi, enflamasyonu ve bağışıklığı da etkilemektedir (1,4).

### 1. BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Gastrointestinal kanal 5 metre uzunluğunda ve 32 m<sup>2</sup> yüzey alanına sahip, enterik sinir sistemini oluşturan 200-600 milyon nöronun innerve ettiği, vücudun bağışıklık hücrelerinin %70-80'ine ev sahipliği yapan, 100.000'e kadar ekstrasik sinir ucuna sahip, karmaşık ve dinamik mikroorganizma topluluklarının bulunduğu ve sindirim, emilim, salgılama gibi olayların gerçekleştiği çok önemli bir yerdir. Bakteri yoğunluğu en çok distal ince ve kalın bağırsakta bulunmaktadır (1,5).

Bağırsak mikrobiyotası konakçılara paralel olarak gelişen ve konakçının fizyolojik ortamına bağlı karmaşık bir ekosistemi temsil etmektedir. Plazenta mikrobiyal varlığı için bazı kanıtlar olmasına rağmen

(1), genel olarak doğum sırasında, emzirme ve temasla mikroorganizmalara maruz kaldığımız kabul edilmektedir. Bununla beraber doğal yoldan doğan bebeklerin sezaryen ile doğanlara göre farklı mikrobiyal yapıya sahip olduğu belirtilmiştir (4). Deriden sonraki en yoğun mikrobiyal yoğunluk (10<sup>12</sup>) gastrointestinal kanalda bulunmaktadır. Kolon ise insan bağırsağının en fazla sayıda mikroorganizmayı (10<sup>14</sup>) barındıran kısmıdır ve yetişkin bir insan bağırsağındaki mikroorganizmaların toplam ağırlığı, insan beyniyle yaklaşık olarak aynı ağırlıktadır (6). Enterik sinir sisteminin 100 milyondan fazla nöron içermesi ve merkezi sinir sisteminden (MSS) bağımsız işlev görebilmesi onun ikinci beyin olarak adlandırılmasına da neden olmuştur (5,7).

### 2. ENTERİK SİNİR SİSTEMİ

Memeli sinir sistemi, merkezi ve periferik sinir sistemi olmak üzere 2 kola ayrılmaktadır. MSS'den enterik sinir sistemine (ESS) ekstrasik bağlantı hem sempatik hem de parasempatik sinir lifleri ile sağlanmaktadır. Parasempatik ve sempatik sinir telleri arka beyinden ayrıldıktan sonra gastrointestinal sisteme doğrudan ulaşmakta; myenterik gangliyonlar, düz kas ve mukoza hücreleri üzerinde sinapslar yapabilmektedir. İntrinsik enterik sinir sistemi ise gastrointestinal kanalda yer alan geniş nöron ve glia ağından oluşmaktadır. Bunlar gastrointestinal kanalın fizyolojisini ve fonksiyonunu bağımsız bir şekilde etkileyebilmekte (7) ancak ESS'nin çalışması sempatik ve parasempatik sinirlerle olan bağlantısıyla da ayarlanabilmektedir. Bu nedenle MSS ve ESS arasındaki iletişiminin iki yönlü olarak gerçekleştiği belirtilmiştir (5).

Bağırsak duvarındaki konumu nedeniyle ESS'nin lümen içeriğinden epitelyal bariyer, mukoza tabakası ve ayrıca iyon ve sıvı salgılanması ile korunduğu kabul edilmektedir. Bu engeller bir dereceye kadar ESS'yi mikrobiyotadan ayırmaktadır. ESS ayrıca bağırsak lümeni ile bağırsak duvarı içindeki hücreler ve dokular arasındaki epitelyal bariyerin bütünlüğünün

korunmasına gliyal hücrelerle birlikte katkıda bulunmaktadır (7). Bağırsak mikroplarının konakçıyı etkileyebileceği hücrel bileşenleri, benzersiz moleküllerin biyosentezi ve diyet modifikasyonunu içeren çok sayıda yol olduğu bildirilmektedir. Bu tür birkaç mekanizmanın mikrobiyota ve ESS arasındaki doğrudan veya dolaylı olarak iletişimi kolaylaştırmak için kullanıldığı düşünülmektedir (8).

### 3. BEYİN VE BAĞIRSAK ARASINDAKİ ETKİLEŞİM

Beyin ve bağırsak arasındaki iletişim, MSS, ESS, otonom sinir sistemi, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini, nöral, endokrin ve bağışıklık sistemlerini içeren karmaşık bir ağ aracılığıyla sağlanmaktadır. Aralarındaki bu iletişim büyük ölçüde çift yönlü olarak kabul edilmekte ve bağırsak-beyin eksenini olarak adlandırılmaktadır (9).

Bağırsak beyin ile iki nöroanatomik yoldan etkileşime girmektedir. Bunlardan biri omurilikteki otonom sinir sistemi ve vagus siniri tarafından doğrudan bağırsak ve beyin arasında karşılıklı bilgi alışverişidir. Diğer bağırsaktaki ESS ile omurilik içindeki otonom sinir sistemi ve vagus siniri arasındaki iletişim yoluyla bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü bir iletişimdir (10).

Bağırsak bakterileri gama amino bütirik asit (GABA), 5-Hidroksitriptamin (5-HT), dopamin ve kısa zincirli yağ asitlerini (SCFA) sentezleyebilmektedirler. Özellikle bağırsak hücreleri beyin üzerinde etkisi olan birçok 5-HT üretebilmektedir (5). Görüldüğü gibi vücuttaki birçok gerekli nörotransmitter, bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilmekte ve beyin de dahil olmak üzere canlı vücudu üzerinde etki göstermektedir (11).

İnsanlarda ve hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, bağırsak enflamasyonu ve disbiyozis ile bağırsak geçirgenliğinin artmasının beyin otoimmünesinde patojenik bir rol oynayabileceğini göstermektedir (12). Periferik olarak üretilen enflamatuar faktörlerin de kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırabileceği ve böylece beyni doğrudan etkileyebileceği mümkün görünmektedir (13).

### 4. MİKROBİYOTA ve KAN – BEYİN BARIYERİ

Kan-beyin bariyerinin (KBB) yapısal ve fonksiyonel olarak bozulması, MSS hastalıklarına katkıda bulunarak birçok MSS bozukluğunda rol oynadığı ve bakterilerin ve hücre duvarı bileşenlerinin de KBB disfonksiyonuna neden olabileceği belirtilmiştir. Menenjitte neden olduğu bilinen bakterinin, bakteriyel fimbriyalar veya lipoteikoik asit gibi hücre duvarı bileşenlerinin beyin endoteli ile etkileşimi yoluyla KBB'ni geçerek transsitozu indükleyebileceği bildirilmiştir (11,14). Beyin endotel hücreleri gram-negatif bakterilerden Lipopolisakkaritler (LPS) ve gram-pozitif bakterilerden lipoteikoik asit gibi bakteriyel hücre duvarı bileşenlerine TLR4 ve TLR2 yoluyla doğrudan yanıt vermelerini sağlayan toll-like reseptörlerini eksprese etmektedir (15). LPS ve lipoteikoik asitin, daha sonra KBB fonksiyonunu modüle eden diğer hücre tiplerinden pro-enflamatuar araçların üretimini ve salımını da indükleyebileceği bildirilmektedir (16). Lipopolisakkaritler tarafından doğrudan veya dolaylı olarak değiştirilen KBB işlevleri arasında tight junction ekspresyonu ve KBB bütünlüğü, bağışıklık hücrelerinin kaçması, HIV-1 ve insülin geçirgenlikleri, amiloid beta peptidinin akışı ve sitokinler, kemokinler, nitrik oksit ve prostaglandinlerin bariyer hücreleri tarafından salgılanması yer almaktadır (17).

Braniste ve ark. (18) germ-free (GF) fareleri spesifik patojen free (SPF) farelerle karşılaştırdıkları araştırmalarında GF farelerin tight junction proteinleri, okludin ve claudin-5 ekspresyonunda azalma olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu değişikliklerin, beyin endotelinin vasküler yoğunluk veya perisit kapsamındaki değişikliklerin yokluğunda meydana geldiği belirtilmiştir. Ayrıca, GF farelerin SPF farelerin florası ile kolonizasyonunun, KBB fonksiyonunu restore ettiği (18) ve SCFA'ların GF farelerde işlevsiz kan-beyin bariyerini geliştirerek bağırsak bariyeri bütünlüğüne katkıda bulunduğu belirtilmiştir (19).

Erny ve ark. (20) mikrobiyotanın, mikrogliyalın fonksiyonunu ve morfolojisini etkilediğini ortaya

koydukları bir çalışmada GF farelerin olgunlaşmamış fenotiplerinde, artan proliferatif belirteçleri ve artan segment uzunlukları, dallanma ve bitişik mikroglia ile temas gibi morfolojik değişiklikleri belirlemişler ve bu verilerin mikrobiyotanın mikroglia gelişimini ve olgunlaşmasını etkilediğini ifade etmektedirler.

Yapılan araştırmalarda kan yoluyla taşınan bağışıklık hücrelerinin, vasküler kan-beyin bariyeri ve koroid pleksusu geçtiği, sağlıklı beyne çok düşük seviyelerde girdiği ve T hücrelerinin koroid pleksusu ve meninksleri denetlediği gösterilmiştir (17). Bu bölümlerdeki T hücrelerinin, stres ve hasarlanmalara karşı konakçı yanıtına katkıda bulunduğu belirlenmiştir. İlginç bir şekilde, T hücresi olmayan farelerde öğrenme ve sosyal davranış sergilemede bozukluk olduğu gözlenmiştir (21). Bu çalışmalardan, T hücrelerinin serebrospinal sıvı tarafından kemirgen davranışı ile ilişkili beyin bölgelerine taşınan çözünmüş faktörleri salgıladığı sonucunun çıkarılabileceği belirtilmektedir. Bu faktörün, kemirgen prefrontal korteks nörofizyolojisi ve sosyal davranışta hayati bir rol oynadığı gösterilen T hücreleri tarafından salgılanan interferon gama olduğu belirlenmiştir (22).

## 5. MİKROBİYOTANIN DAVRANIŞ ÜZERİNE ETKİSİ

Bağırsak mikrobiyotası hayvan ve insan davranışlarını birkaç yoldan etkileyebilmektedir. GF farelerin bilişsel fonksiyonlarında, hafızalarında, stres cevabında, anksiyete ve sosyal davranışlarında değişikliklere neden olabileceği belirtilmiştir (23). Bu bulgular mikrobiyotanın konakçı davranışını modüle edebildiğini göstermektedir. Beyin bağırsak aksındaki etkileşimin hormonların aracılığı ile de gerçekleştiği düşünülmektedir. Konakçı davranışları üzerinde muhtemel etkisi olan bakteriyel kaynaklı hormonların nörohormonlar (serotonin ve ketaşölinler) ve stres hormonları (kortizol, kortikosteron, adrenokortikosteron ve kortikotropin) olduğu düşünülmektedir (24).

Nörohormonlar, nöronal girdilere cevap olarak nöroendokrin hücrelerden salgılanmaktadır. Sistemik bir etki için kana salgılanmalarına rağmen

nörotransmitter olarak da hareket edebilmektedir. Davranışın mikrobiyota ile modüle edilmesinin nörohormon öncülüleri aracılığıyla gerçekleştiğine inanılmaktadır. Bağırsak bakterilerinin serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi nörohormonları üreterek bunlara yanıt oluşturduğu ifade edilmektedir (25).

### 5.1. Serotonin

Serotonin (5-HT) beyindeki ana nörotransmitterlerden biridir. Ancak memeli konakçı serotoninin %90'ından fazlası bağırsakta bulunmaktadır. Bağırsakta serotonin salgılanması diyetten etkilenmekte ve bağırsak hareketi, ruh hali, iştah, uyku ve bilişsel işlevleri düzenlemektedir (24). Clostridium sporojenlerinin, ESS nöronlarına etki ederek mide-bağırsak hareketliliğini uyarmak amacıyla enterokromaffin hücrelerinden serotonin salınımını uyardığı bilinen triptamini üretmek için, triptofan dekarboksilazları eksprese ettiğini ortaya koyan bir çalışmada, plazma triptofan seviyelerindeki azalmanın beyindeki serotonin üretimini azaltacağı ve bunun mikrobiyotanın davranışa olan etkisini temsil edebileceği ifade edilmiştir (26). Serotonin ayrıca Streptococcus, Escherichia ve Enterococcus türleri tarafından da üretilmekte ve Bifidobacterium infantis, plazma triptofan seviyelerini artırarak 5-HT seviyelerini düzenlediği bildirilmektedir (24).

### 5.2. Dopamin

Lümendeki serbest dopamin seviyelerinin, GF farelerde normal farelere göre anlamlı derecede düşük olduğu ve beta-glukuronidaz ifade eden bakteriler inokule edildiğinde tekrar yükseldiği bildirilmektedir (27). Bu sonuçlar yetersiz dopamin oluşumu ile karakterize edilen Parkinson hastalığı gibi durumlarda bağırsak bakterileri ve dopamin seviyeleri arasında korelasyon olabileceğini düşündürmektedir. Helikobakter pylori'nin L-DOPA seviyelerini etkileyerek Parkinson hastalığı riskini artırdığı gözlenmiştir. Nitekim dışkı transplantasyonu tedavisi gören Parkinson hastalarında bazı nörolojik semptomların hafiflediği bildirilmektedir (28).

### 5.3. Gamma Aminobütirik Asit

Memeli merkezi sinir sistemindeki ana inhibitör nörotransmitter olan gamma-aminobütirik asitin (GABA) mikrobiyota tarafından kullanılabilirdiği ve üretilebildiği bildirilmektedir. Mikrobiyotanın dolaşımdaki GABA seviyelerini etkilediği sonucuna varılan bir çalışmada, GF hayvanlarda GABA'nın lümen ve serum seviyelerinin büyük ölçüde düşük olduğu gözlenmiştir (29). İnsanlarda mikrobiyotanın manipüle edilmesinin GABA seviyelerini etkileyebileceği, ketojenik diyet uygulanan refrakter epilepsili çocukların beyin omurilik sıvısında GABA seviyelerinin artmasıyla, semptomların iyileşmesi arasında bir ilişki olabileceği belirtilmektedir (30).

### 6. MİKROBİYOTA ve OTİZM İLİŞKİSİ

Otizm bir dizi nörogelişimsel bozukluktur. Otizmde karakteristik nörogelişimsel bozukluklar genellikle karın ağrısı, ishal ve şişkinlik gibi bir dizi gastrointestinal semptom ile ilişkilidir (31,32). Hem otizmden etkilenen çocuklarda hem de otizimli kemirgen modellerinde bağırsak mikrobiyota bileşimi ve metabolik aktivitelerde de değişimler gözlenmiştir. Çalışmalar ayrıca serebral gelişim ve aktivite için kritik olan bağırsak mikrobiyotasının bozulmasının otistik davranış bozukluklarına katkıda bulunabileceğini ortaya koymaktadır (31).

Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenindeki bozuklukların otizmin ortaya çıkmasına ve gelişmesine potansiyel olarak katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenindeki kritik araçlar olan SCFA'lar kan-beyin bariyerini geçebilmekte ve beyin aktivitesini doğrudan modüle edebilmektedir (32). Yapılan bir çalışmada otizimli çocukların dışkı örneklerinde düşük SCFA seviyelerine sahip oldukları gösterilirken (33) dışkıdaki SCFA'ların ve amonyak konsantrasyonlarının arttığını bildiren başka çalışmalar da bulunmaktadır (34). Foley ve ark. (35) annenin bağırsak mikrobiyotasının yavrularda otizm gelişme riskini etkileyebileceğini bildirmektedirler.

Otizimli hastalarının büyük bir yüzdesinde geniş bir antibiyotik kullanımı öyküsü bulunmaktadır. Oral antibiyotikler koruyucu mikrobiyotayı bozmakta ve bağırsakta anaerobik bakterilerin çoğalmasına neden olmaktadır (32). Örneğin, Clostridia, Bacteroidetes ve Desulfovibrio otizmde gastrointestinal semptomları ve otistik davranışları teşvik edebilecek yaygın bakteriler olarak bildirilmektedir. Bağırsak bağışıklık sistemini modüle etmenin yanı sıra, bu bakteriler otizmin patolojisine doğrudan katkıda bulunan bazı metabolitleri de üretebilmektedirler (32,36). Örneğin, Clostridium tetani, güçlü bir nörotoksin olan tetanoz nörotoksini (TeNT) üreten, her yerde bulunabilen bir anaerobik basildir. Vagus siniri ise TeNT'nin taşınmasında aracı olmakta ve bağırsak sisteminden beyne bir çıkış yolu sağlamaktadır. TeNT'nin nörotransmitter salınımı bozacağı ve bunun da otizmde gözlenen çok çeşitli davranış bozukluklarına neden olabileceği ifade edilmektedir (37).

### 7. MİKROBİYOTA ve PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson hastalığı, 65 yaş üstü kişilerin % 1-2'sini etkileyen ikinci en yaygın nörodejeneratif hastalıktır (38). Parkinson hastalığı ile ilişkili gastrointestinal işlev bozuklukları arasında kabızlık, yetersiz beslenme, dış problemleri, yutma güçlüğü, mide boşalması, dışkılama güçlükleri, bulantı, kusma, salya üretiminde artış, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve ince bağırsakta bakteriyel aşırı büyüme sayılabilmektedir (38,39).

Vagotominin Parkinson hastalığı gelişimi üzerindeki koruyucu etkileri ve vagus siniri tarafından beyne mikrobiyal sinyalizasyonda oynadığı rol göz önüne alındığında, bağırsak ve bakterilerinin Parkinson hastalığı gelişiminde rol oynayabileceği bildirilmektedir (39). Çok sayıda Parkinson hastasında *Helicobacter pylori* kolonizasyonu şekillendiği bildirilen çalışmalar bulunmaktadır. İlginç bir şekilde, *Helicobacter pylori* için antibiyotik tedavisinin, artan L-DOPA emilimi ve biyoyararlanımı sonucu hasta semptomlarını iyileştirdiğini gösteren bulgular olduğu ileri sürülmektedir (40).

Parkinson hastalığı olan kişilerin dışkı örneklerinde Prevotellaceae bolluğunun, kontrollere kıyasla neredeyse %80 azaldığı bildirilmektedir. Enterobacteriaceae'nin nispi bolluğu, postüral dengesizliğin şiddeti ve yürüme zorluğu ile yüksek derecede korelasyon içinde olduğu belirtilmektedir. Bulgular doğrultusunda bağırsak mikrobiyotasının Parkinson hastalığında değiştiği ve motor davranışları ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (41).

## 8. MİKROBİYOTA ve ALZHEİMER HASTALIĞI

İlerleyici bir nörodejeneratif bozukluk olan Alzheimer hastalığı (AD), demansın en yaygın şeklidir (42,43). Diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı ve obezitenin demans riskini artırdığı bildirilmektedir (42). Örneğin, bakterilerin ve hücre duvarı bileşenlerinin kan-beyin bariyeri disfonksiyonuna neden olduğu gibi (14) hipertansiyonunda kan-beyin bariyerinin vasküler bütünlüğünü azaltarak, Alzheimer riskini artıran beyin dokusuna protein ekstrasvazasyonunu artırdığı ifade edilmektedir. Buna karşılık, protein ekstrasvazasyonu hücre hasarına, nöronal veya sinaptik fonksiyonda bir azalmaya, apoptozise ve beta-amiloid birikiminde bir artışa yol açabileceği ve bunun da bilişsel bozulmalara neden olabileceği ileri sürülmektedir (42).

Alzheimer oluşturulmuş transgenik fare modellerinde yapılan çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotasının manipüle edilmesinin serebral amiloid birikimini etkileyebileceği gösterilmektedir (43). Bu konuda yapılan bir çalışmada Alzheimer hastası olan bireylerin kontrollere kıyasla bağırsak mikrobiyotasında çeşitliliğin azaldığı bildirilmektedir. Alzheimer hastalarında bağırsak mikrobiyal topluluklarındaki değişikliklerin beyindeki patofizyolojik değişikliklere neden olabileceği belirtilmektedir (44). Transgenik Alzheimer hastası GF farelerin, geleneksel olarak yetiştirilmiş Alzheimer hastası farelerden daha az serebral amiloid birikimine sahip olduğu ve bunun da bağırsak mikrobiyotasının

amiloid patolojisinin gelişimini etkilediği ileri sürülmektedir (45).

## SONUÇ

Bağırsak mikrobiyotasının özellikle son yıllarda yapılan çalışmalarda immün sistem, beyin ve sinir sistemi gelişiminin yanı sıra davranışların şekillenmesindeki etkisi ortaya konulduca bilim adamlarının ilgisini daha fazla çekmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalarda bağırsak mikrobiyotası ve hastalıklarla ilişki incelendiğinde organizmada hastalık geliştiğinde mikrobiyotada farklılıklar olduğu belirlenmiştir. Klinik araştırmalar ve yapılan deneysel çalışmalar beyin ve bağırsak arasında oldukça güçlü ve etkin bir bağ olduğunu ortaya koymaktadır. Yapılan bu çalışmalarda bağırsak mikrobiyotasında meydana gelebilecek değişimlerin metabolizma, immunité ve hormonal sistem üzerinde değişimlere neden olabileceğinden dolayı özellikle kanser, obezite, çeşitli bağırsak hastalıkları, depresyon, panik atak, anksiyete, Parkinson ve günümüzün vebası Alzheimer gibi birçok hastalıkların gelişimine neden olabileceği bildirilmektedir. Nörolojik bozukluklar ve bağırsak beyin aksının bozulması arasındaki muhtemel ilişkiyi belirlemek için daha geniş kapsamlı klinik çalışmalara da ihtiyaç vardır. Ayrıca diyetle yapılacak değişiklikler ile beyin bağırsak arasındaki ilişki nörolojik rahatsızlıkların tedavisinde çeşitli terapötik stratejiler geliştirilmesinde rol oynayabilir.

Mikrobiyota ve sinir sistemi prenatal ve postnatal dönemlerde paralel geliştiğinden şizofren, otizm, obezite, depresyon gibi nöropsikiyatrik; Alzheimer, Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar üzerinde mikrobiyotanın etkisi son zamanlarda elde edilen bulgular ve geliştirilen teoriler ışığında yeniden değerlendirilerek bu konuda yapılan çalışmalar artırılmalıdır.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

## KAYNAKLAR

1. Haque SZ., Haque M., 2017. The ecological community of commensal, symbiotic, and pathogenic gastrointestinal microorganisms—an appraisal. *Clin Exp Gastroenterol*, 10, 91-103.
2. Ottman N., Smidt H., De Vos WM., Belzer C., 2012. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol*, 2, 104.
3. Guinane CM., Cotter PD., 2013. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol*, 6, 295-308.
4. Costello EK., Stagaman K., Dethlefsen L., Bohannan BJ., Relman DA., 2012. The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science*, 336, 1255-1262.
5. Yoo BB., Mazmanian SK., 2017. The Enteric Network: Interactions between the Immune and Nervous Systems of the Gut. *Immunity*, 46, 910-926.
6. Sender R., Fuchs S., Milo R., 2016. Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLoS Biol*, 14, e1002533.
7. Furness JB., 2012. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 9, 286-294.
8. Hyland NP., Cryan JF., 2016. Microbe-host interactions: Influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Dev Biol*, 417, 182-187.
9. Cryan JF., Dinan TG., 2012. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*, 13, 701-712.
10. Wang HX., Wang YP., 2016. Gut Microbiota-brain Axis. *Chin Med J (Engl)*, 129, 2373-80.
11. Dinan TG., Stanton C., Cryan JF., 2013. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*, 74, 720-726.
12. Antonini M., Lo Conte M., Sorini C., Falcone M., 2019. How the interplay between the commensal microbiota, gut barrier integrity and mucosal immunity regulates brain autoimmunity. *Front Immunol*, 10, 1937.
13. Mccusker RH., Kelley KW., 2013. Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *J Exp Biol*, 216, 84-98.
14. Coureuil M., Lecuyer H., Bourdoulous S., Nassif X., 2017. A journey into the brain: insight into how bacterial pathogens cross blood-brain barriers. *Nat Rev Microbiol*, 15, 149-159.
15. Nagyoszi P., Wilhelm I., Farkas AE., Fazakas C., Dung NT., Hasko J., Krizbai IA., 2010. Expression and regulation of toll-like receptors in cerebral endothelial cells. *Neurochem Int*, 57, 556-564.
16. Boveri M., Kinsner A., Berezowski V., Lenfant AM., Draing C., Cecchelli R., Dehouck MP., Hartung T., Prieto P., Bal-Price A., 2006. Highly purified lipoteichoic acid from gram-positive bacteria induces in vitro blood-brain barrier disruption through glia activation: role of pro-inflammatory cytokines and nitric oxide. *Neurosci*, 137, 1193-1209.
17. Logsdon AF., Erickson MA., Rhea EM., Salameh TS., Banks WA., 2018. Gut reactions: How the blood-brain barrier connects the microbiome and the brain. *Exp Biol Med (Maywood)*, 243, 159-165.
18. Braniste V., Al-Asmakh M., Kowal C., Anuar F., Abbaspour A., Toth M., Korecka A., Bakocevic N., Ng LG., Kundu P., Gulyas B., Halldin C., Hultenby K., Nilsson H., Hebert H., Volpe BT., Diamond B., Pettersson S., 2014. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med*, 6, 263ra158.
19. Chen T., Kim CY., Kaur A., Lamothe L., Shaikh M., Keshavarzian A., Hamaker BR., 2017. Dietary fibre-based SCFA mixtures promote both protection and repair of intestinal epithelial barrier function in a Caco-2 cell model. *Food Funct*, 8, 1166-1173.
20. Erny D., Hrabe De Angelis AL., Jaitin D., Wieghofer P., Staszewski O., David E., Keren-Shaul H., Muhlrad T., Jakobshagen K., Buch T.,

- Schwierzeck V., Utermohlen O., Chun E., Garrett WS., McCoy KD., Diefenbach A., Staeheli P., Stecher B., Amit I., Prinz M., 2015. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*, 18, 965-977.
21. Filiano AJ., Gadani SP., Kipnis J., 2017. How and why do T cells and their derived cytokines affect the injured and healthy brain? *Nat Rev Neurosci*, 18, 375-384.
22. Filiano AJ., Xu Y., Tustison NJ., Marsh RL., Baker W., Smirnov I., Overall CC., Gadani SP., Turner SD., Weng Z., Peerzade SN., Chen H., Lee KS., Scott MM., Beenhakker MP., Litvak V., Kipnis J., 2016. Unexpected role of interferon-gamma in regulating neuronal connectivity and social behaviour. *Nature*, 535, 425-429.
23. Diaz Heijtz R., Wang S., Anuar F., Qian Y., Bjorkholm B., Samuelsson A., Hibberd ML., Forsberg H., Pettersson S., 2011. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108, 3047-3052.
24. Neuman H., Debelius JW., Knight R., Koren O., 2015. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system. *FEMS Microbiol Rev*, 39, 509-521.
25. Roshchina VV., 2010. Evolutionary Considerations of Neurotransmitters in Microbial, Plant, and Animal Cells, in *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*. Springer New York, 17-52.
26. Takaki M., Mawe GM., Barasch JM., Gershon MD., Gershon MD., 1985. Physiological responses of guinea-pig myenteric neurons secondary to the release of endogenous serotonin by tryptamine. *Neurosci*, 16, 223-240.
27. Asano Y., Hiramoto T., Nishino R., Aiba Y., Kimura T., Yoshihara K., Koga Y., Sudo N., 2012. Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 303, G1288-1295.
28. Pierantozzi M., Pietroiusti A., Brusa L., Galati S., Stefani A., Lunardi G., Fedele E., Sancesario G., Bernardi G., Bergamaschi A., Magrini A., Stanzione P., Galante A., 2006. Helicobacter pylori eradication and l-dopa absorption in patients with PD and motor fluctuations. *Neurology*, 66, 1824-1829.
29. Feehily C., Karatzas KA., 2013. Role of glutamate metabolism in bacterial responses towards acid and other stresses. *J Appl Microbiol*, 114, 11-24.
30. Dahlin M., Elfving A., Ungerstedt U., Amark P., 2005. The ketogenic diet influences the levels of excitatory and inhibitory amino acids in the CSF in children with refractory epilepsy. *Epilepsy Res*, 64, 115-125.
31. De Theije CG., Wopereis H., Ramadan M., Van Eijndthoven T., Lambert J., Knol J., Garssen J., Kraneveld AD., Oozeer R., 2014. Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*, 37, 197-206.
32. Li Q., Zhou JM., 2016. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neurosci*, 324, 131-139.
33. Adams JB., Johansen LJ., Powell LD., Quig D., Rubin RA., 2011. Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*, 11, 22.
34. Wang L., Christophersen CT., Sorich MJ., Gerber JP., Angley MT., Conlon MA., 2012. Elevated fecal short chain fatty acid and ammonia concentrations in children with autism spectrum disorder. *Dig Dis Sci*, 57, 2096-2102.
35. Foley KA., Macfabe DF., Vaz A., Ossenkopp KP., Kavaliers M., 2014. Sexually dimorphic effects of prenatal exposure to propionic acid and lipopolysaccharide on social behavior in neonatal, adolescent, and adult rats: implications for autism spectrum disorders. *Int J Dev Neurosci*, 39, 68-78.
36. Macfabe D., 2012. Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: Implications in autism spectrum disorders.



- Microb Ecol Health Dis, 23, 1-24.
37. Bolte ER., 1998. Autism and Clostridium tetani. Med Hypotheses, 51, 133-144.
38. Felice VD., Quigley EM., Sullivan AM., O'keeffe GW., O'mahony SM., 2016. Microbiota-gut-brain signalling in Parkinson's disease: Implications for non-motor symptoms. Parkinsonism Relat Disord, 27, 1-8.
39. Park H., Lee JY., Shin CM., Kim JM., Kim TJ., Kim JW., 2015. Characterization of gastrointestinal disorders in patients with parkinsonian syndromes. Parkinsonism Relat Disord, 21, 455-460.
40. Pierantozzi M., Pietroiusti A., Sancesario G., Lunardi G., Fedele E., Giacomini P., Frasca S., Galante A., Marciari MG., Stanzione P., 2001. Reduced L-dopa absorption and increased clinical fluctuations in Helicobacter pylori-infected Parkinson's disease patients. Neurol Sci, 22, 89-91.
41. Dinan TG., Cryan JF., 2015. The impact of gut microbiota on brain and behaviour: implications for psychiatry. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 18, 552-558.
42. Kalaria RN., 2010. Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. Nutr Rev, 68, 74-87.
43. Minter MR., Zhang C., Leone V., Ringus DL., Zhang X., Oyler-Castrillo P., Musch MW., Liao F., Ward JF., Holtzman DM., Chang EB., Tanzi RE., Sisodia SS., 2016. Antibiotic-induced perturbations in gut microbial diversity influences neuroinflammation and amyloidosis in a murine model of Alzheimer's disease. Sci Rep, 6, 30028.
44. Vogt NM., Kerby RL., Dill-Mcfarland KA., Harding SJ., Merluzzi AP., Johnson SC., Carlsson CM., Asthana S., Zetterberg H., Blennow K., Bendlin BB., Rey FE., 2017. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. Sci Rep, 7, 13537.
45. Harach T., Marungruang N., Duthilleul N., Cheatham V., Mc Coy KD., Frisoni G., Neher JJ., Fak F., Jucker M., Lasser T., Bolmont T., 2017. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. Sci Rep, 7, 41802.