

Mikrobiyota ve Nörodejenerasyon

Microbiota and Neurodegeneration

Aybala Neslihan Alagöz

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Sakarya



Alagöz AN. Mikrobiyota ve Nörodejenerasyon.
J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):115-122.

Özet

İnsan bağırsığı; bakteriler, mantarlar, parazitler ve virüsler gibi çeşitli mikroorganizmaları içerir ve mikrobiyota; insanlarla birlikte yaşayan özel türlerin tamamını ifade eder. Pekçok iç ve dış etken sonucu gelişebilen sağlıklı mikrobiyota için, "disbiyozis" terimi kullanılmaktadır. Beyin ve bağırsak; enterik sinir sistemi (ESS), vagus siniri, immün sistem veya bağırsak mikroorganizma-larının metabolik süreçleri de dahil olmak üzere çeşitli yollarla bağlanabilir. Disbiyozis durumunda, bu yollarda gelişen değişiklikler; nörodejenerasyonun, Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH) gibi birçok nörolojik hastalığın gelişimine katkıda bulunabilir. Bağırsak-beyin aksı ve nörodejenerasyon arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşması; prebiyotikler, probiyotikler ve diyet müdahaleleri, fekal transplantasyon gibi tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler Mikrobiyota, Nörodejenerasyon, Alzheimer hastalığı (AH), Parkinson hastalığı (PH).

Abstract

Human gut contains microorganisms such as bacteria, fungi, parasites and viruses; and microbiota refers to all of the special species that live with people. For many unhealthy microbiota; which may develop as a result of internal and external factors; the term "dysbiosis" is used. The brain and gut may be connected with various ways including the metabolic processes of the enteric nervous system (ENS), the vagus nerve, the immune system, or the intestinal microorganisms. In the case of dysbiosis; the changes developing in these tracts may contribute to the development of many neurological diseases such as neurodegeneration, Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD). Clarifying the relationship between gut-brain axis and neurodegeneration is crucial for development of treatment strategies such as prebiotics, probiotics and diet interventions and fecal transplantation.

Keywords Mikrobiota, Neurodegeneration, Alzheimer's disease (AD), Parkinson's disease (PD)

Geliş Tarihi / Received : 17.10.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 30.10.2017

*Corresponding Author:

Yrd. Doç. Dr. Aybala Neslihan ALAGÖZ
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji AD, Sakarya

E-mail: aybalaalagöz@hotmail.com

Mikrobiyota

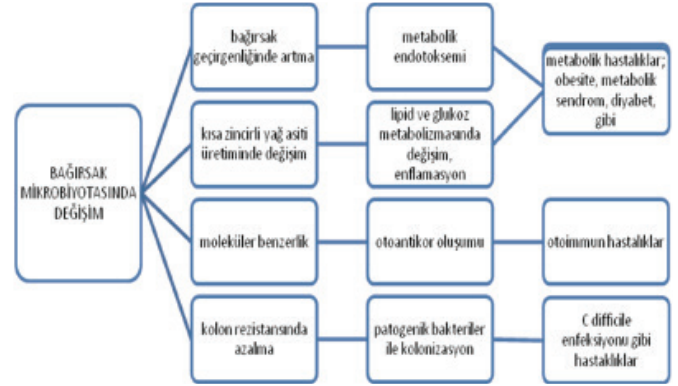
İnsan bağırsağı; bakteriler, mantarlar, parazitler ve virüsler gibi çeşitli mikroorganizmaları içerir ve vücudumuzdaki ökaryotik hücrelerin sayısının 10-100 katı kadar olan, 100 milyondan fazla bakteri, insan gastrointestinal kanalında bulunur. İnsan vücudu; yıllar süren ortak gelişimden sonra, bağırsak bakterileri ile karşılıklı yarar sağlayan simbiyotik bir hale gelmiştir. Bağırsak bakterileri esas olarak; Firmikutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinomycetes, Verrucomicrobia ve Fusobacteria olarak altı ana filum içerir; Bacteroidetes ve Firmicutes baskın olan floralaradır^{1,2}.

Son yıllarda mikrobiyom ve mikrobiyota terimleri sıklıkla kullanılmaktadır. Mikrobiyota; insanlarla birlikte yaşayan özel türlerin tamamını, mikrobiyom ise insanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genleri ifade etmektedir^{3,4}.

İnsan vücuduyla simbiyotik olan mikrobiyota organizmaları, karmaşık bir mikro-ekolojik sistemi oluşturur ve bağırsak mikrobiyotası popülasyonunun miktarı ve kalitesindeki bir değişiklik, bağırsak bariyer işlevini etkileyebilir, toksik maddelerin salgılanmasını artırıp insan vücuduna faydalı maddelerin salgılanmasını azaltabilir; enteral ve diğer hastalıklara yol açabilir¹.

Özellikle yaş ve beslenme, bağırsak mikrobiyolojisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olabilir ve sayısız insan ve hayvan çalışması, farklı diyetlerin mikrobiyotada önemli bir değişikliğe neden olabileceğini göstermiştir. Enfeksiyon ve hastalık, aynı zamanda, konağın normal bağırsak florası üzerinde olumsuz bir etkiye neden olabilir; dolayısıyla konak üzerinde sağlığa zararlı etkilere neden olur^{5,6,7}.

Mikrobiyota dengesinde bozulma olduğunda bağırsak geçirgenliğinde artma, kısa zincirli yağ asiti üretiminde değişme, kolon rezistansında azalma gibi değişiklikler olduğu gösterilmiştir (Şekil.1). Enflamatuar bağırsak hastalığı, ateroskleroz, diyabetes mellitus, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, metabolik sendrom, immün yetmezlik, otizm gibi birçok hastalıkta intestinal Mikrobiyota içeriğinde değişiklikler bildirilmiştir. Mikrobiyota değişikliğinin neden mi, sonuç mu olduğu konusunda da tartışmalar halen devam etmektedir^{8,9}.



Şekil.1 İntestinal mikrobiyota değişiminin lokal ve sistemik etkileri.

*Şekil.1; Yalçın SS ve ark tarafından yayınlanan makaleden alıntıdır⁸. Bağırsak mikrobiyal popülasyonlarında bireyler arası farklılıklar yüksektir, bununla birlikte; genel işlevselliğin korunmasında, çekirdek bir bağırsak Mikrobiyotasının gerekli olduğu düşünülmektedir¹⁰. Sağlıklı mikrobiyotanın ne olduğu henüz tartışma konusu olmakla beraber, sağlıklı kontrollerle yapılan çalışmalarda, hastalık durumunda oluşan "sağlıksız" mikrobiyotaya "disbiyozis" terminolojisi kullanılmaya başlanmıştır. Sağlıklı mikrobiyotaya ise "öbiyozis" denilmektedir³.

Birçok yeni araştırma, mikrobiyal disbiyozisin; depresyon, anksiyete ve nörodejenerasyon gibi pekçok nörolojik hastalığın patolojisine katkıda bulunduğunu ileri sürmektedir¹¹. Bağırsak mikrobiyotası; nörolojik gelişme, enerji homeostazisi, immün regülasyon, vitamin sentezi ve sindirim gibi, konak metabolizmasında içeren çeşitli fizyolojik aktivitelerden sorumlu olmakla birlikte, kendi başına bir organ olarak görülebilir. İnsan, %10 insan ve %90 mikrobiyal hücrelerin oluşturduğu bir holobiont (süperorganizma)'tur^{3,12}.

Mikrobiyota Bağırsak-Beyin Aksı

Bağırsak mikrobiyotası popülasyonu ile konak arasındaki karmaşık ilişki nedeniyle, yazarlar yeni bir konsept önermiştir; mikrobiyota bağırsak-beyin aksı. Beyin ve bağırsak; enterik sinir sistemi (ESS), vagus siniri, immün sistem veya bağırsak mikrobiyotasının metabolik süreçleri de dahil olmak üzere çeşitli yollarla bağlanabilir¹. Bağırsak ve beyin arasındaki iletişimi yönlendiren 3 temel mekanizma vardır: 1. Doğrudan nöronal iletişim, 2. Endokrin sinyal iletişim araçları, 3. Bağışıklık sistemi¹².

Gastrointestinal kanal; merkezi sinir sistemi (MSS), otonom sinir sistemi ve ESS tarafından domine edilen bir organdır. Enterik sinirlerin regülasyonu, dört seviyeli sinir regülasyonundan oluşur¹³. Birinci seviye; ESS'in lokal düzenlemesidir. ESS iki sinir pleksusundan, yani miyenterik ve submukozal pleksuslardan oluşur ve motor sinir hücreleri ve ESS'nin duyu nöronları, birbirlerine bağlantı kurarak beyin ve omurilikteki duruma benzer bağımsız bir bilgi entegrasyonu ve işleme işlevini yerine getirirler. İkinci seviye; hem ESS hem de MSS sinirlerinden iletilen bilgileri alan prevertebral düğümlerde bulunur. Üçüncü seviye; MSS'dir. Beynin ve omuriliğin çeşitli merkezlerinden gelen çeşitli bilgi parçalarını birleştirdikten sonra; dahili veya harici çevresel değişikliklerle ilgili sinyal aldığı anda, MSS, düzenleyici bilgilerini ESS'ye iletir veya düz kasları, bezleri ve kan damarlarını regüle etmek için otonom sinir sistemi ve nöroendokrin sistem aracılığıyla gastrointestinal efektör hücreler üzerinde doğrudan etkide bulunur. Dördüncü seviye; gelişmiş beyin merkezlerinden oluşur, korteks ve subkortikal bölgeden gelen bilgiler bazal gangliyonlardan spesifik beyin sapı çekirdeğine doğru aşağı doğru uzanır. Gastrointestinal sistemi MSS ile farklı seviyelerde birbirine bağlayan bu nöroendokrin ağı, mikrobiyota bağırsak-beyin aksının işleyişi için yapısal temel oluşturmaktadır. Herhangi bir seviyedeki nörolojik kontrol bozuklukları bağırsak ve beyin işlevini etkileyecektir. Bağırsağın vagus siniri üzerinden beyin ile doğrudan sinirsel bir bağlantısı vardır ve bakteriler ESS'nin afferent nöronlarını uyabilir^{13,14}.

Vücudun vagus siniri, kalp hızı ve bağırsak hareketi gibi birden fazla organın işlevini kontrol edebilir; vagus siniri MSS'e periferik immün sinyallerde iletilebilir. Bağırsaktan gelen vagus sinyali, mikroorganizmalar tarafından tetiklenen sepsise karşı antiinflamatuvar bir yanıtı tetikleyebilir. Bağırsak mikroorganizmaları vagus siniri yoluyla beyin fonksiyonlarını etkileyebilir; vagotomi sonrası mikroorganizmalar davranışları düzenleyemez¹⁵.

Bağırsak mikroorganizmaları direkt olarak bağışıklık sistemini etkileyebileceği için, bağışıklık aktivasyonu MSS'e mikrobik etkilerin iletilmesi için bir yol olabilir¹⁶. Yaşlılarda immün sistemde görülen azalma; mikroorganizma ile beyin bağlantısında değişikliklere ve akabinde davranış değişikliklerine yol açmaktadır. Mikroglia MSS'deki immün hücrelerdir ve çalışmalar, bağırsak mikroorga-

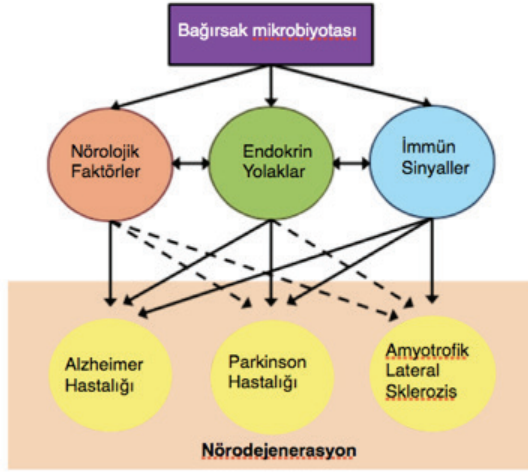
nizmalarının metabolizmasının, mikroglialın olgunlaşmasını ve işlevini düzenleyebildiğini, dolayısıyla MSS işlevini etkilediğini tespit etmiştir¹⁷.

Ayrıca; mikroorganizmalar, bağırsağın içinde ve dışındaki reseptörlere bağlanan kimyasal maddeler üretmek suretiyle konakta nörofizyolojik değişikliğe neden olabilirler. Bu nörokimyasal değişiklikler; nöroinflamasyon, artmış oksidatif stres ve antioksidanların tükenmesini içermekte ve böylece mitokondriyal disfonksiyona neden olmaktadır. Sinirsel aktivasyon molekülleri serotonin, melatonin, histamin ve asetilkolin gibi diğer mikroorganizma türevli moleküllerin de mikrobiyota bağırsak-beyin aksında rolü vardır^{1,18}. Ek olarak; çalışmalar, mikrobiyotanın yetişkin hipokampal nörojenезini (YHN) değiştirerek MSS'yi etkileyebileceğini göstermiştir. Erişkin hipokampus ve lateral ventrikül, yeni nöronlar üretme işlevine sahiptir. YHN, öğrenmede ve hafızada rol alır ve epilepsi, depresyon, Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığı (PH) gibi birçok nörolojik hastalık ile, ilişkili hastalık ve semptomların oluşumunda etkilidir^{1,10}. Bağırsak mikrobiyotasının beyin üzerindeki etkisi derindir ve davranışları (anksiyete, depresyon, öğrenme ve hafıza, sosyalite), mikroglial aktiviteyi, kan-beyin bariyeri bütünlüğünü, nörojenезi ve nörotransmitterlerin üretimini etkilediği kabul edilmektedir²⁰.

Son zamanlarda, beyin hasarının ve farklı psikolojik durumlarında, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu üzerinde etkili olabileceği ve muhtemelen hastalığın seyrini olumlu yönde değiştirebileceği yönünde kanıtlara ulaşılmıştır. Örneğin, inme formunda gelişen beyin hasarının, Peptokok ve Prevotellaceae'ya spesifik değişiklikler ile farelerin çekum mikrobiyota kompozisyonunu değiştirdiği ve bunun hasarın derecesi ile korelasyon gösterdiği Houlden ve ark. tarafından gösterilmiştir²¹.

Mikrobiyota ve Nörodejenerasyon

Kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının özellikle disbiyozis durumunda, nörolojik hastalıkların ilerlemesini etkileyebileceğini ve hatta hastalığın oluşumunu başlatabileceğini düşündürmektedir. Yaşlanan bağırsak mikrobiyotasında azalan çeşitliliğin, nörodejenerasyon gelişiminde önemli bir faktör olabileceğinin farkına varılmıştır^{12,22} (Şekil.2).



Şekil.2 Bağırsak mikrobiyotası, değişik yollarla nörodejenerasyonu etkiler.

*Şekil.2; Westfall S ve ark. tarafından yayınlanan makaleden alınmıştır¹².

Mikrobiyotayı, yaşla ilişkili hastalıklarla ilişkilendiren başlıca mekanizmalardan biri; nöroinflamasyondur. Bağırsak mikrobiyotası; microglia aktivasyonunda anahtar rol oynar ve özellikle kısa zincirli yağ asidi üreten bakterilerle, bağırsak mikrobiyomunun manipülasyonunun, nöroimmün aktivasyonu modüle edebileceği öne sürülmektedir. Bu ilişki, mikrobiyal disbiyozis; konstipasyon, diyare, vitamin eksiklikleri, obezite ve diyabette dahil olmak üzere, nörodejeneratif hastalıklar ile birlikte görülen gastrointestinal rahatsızlıkların yüksek oranını açıklayabilir. Bu komorbiditenin prevelansı tartışılmazdır ve nörodejenerasyonda barsak-beyin aksının güçlü fonksiyonel sonuçlarını göstermektedir^{12,23,24}.

İnsan vücudunda uygun fizyolojik fonksiyonların sürmesi için, endojen nitrik oksit (NO) seviyelerinin düzenlenmesi gereklidir. NO seviyeleri tipik olarak, endojen nitrik oksit sentazlar (NOS) tarafından düzenlenir ve inflamatuvar NOS (iNOS); artan NO'nun aksonal dejenerasyona aracılık ettiği ve nöroinflamasyonu provoke etmek için siklooksijenazları aktive ettiği; nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde rol oynar. NO aynı zamanda, nöronal sağkalım, gelişme, farklılaşma, si-naptogenez, öğrenme ve bellek için gerekli olan beyin kökenli nörotrofik faktörün az salınımını tetiklemektedir. AH ve PH gibi birçok nörolojik hastalıklarda aberran NO yolları söz

konusudur²⁵.

Yaş, nörodejeneratif hastalığın gelişmesinde ortak bir faktördür ve probiyotikler; azalmış nörotransmitter seviyeleri, kronik inflamasyon, oksidatif stres ve apoptoz gibi yaşlanmanın birçok zararlı etkilerini (ki bunlar, nörodejeneratif hastalığın kanıtlanmış alevlendiricileri olan faktörlerdir) engellemektedir¹².

Oksidatif hasar ve inflamasyon, nörodejenerasyonu ağırlaştırıcı iki temel sistemik durumdur ve her iki durumda, yaşla birlikte ortaya çıkan normal fizyolojik gerileme ile tetiklenir. Reaktif oksidatif ürünlerin oluşumu; primer olarak, elektron transport zinciri boyunca geçen elektronların %0,4-4'ünün kaçıp, bir oksijen molekülü ile tepkimeye girerek bir süperoksit radikali oluşturduğu, mitokondride meydana gelir. Normalde bu radikaller, hücrelerin antioksidan savunma sistemleri tarafından zararsız hale dönüştürülür. Yaş ile, hücre savunmalarının progresif kaybı; hücre, genetik ve membran hasarının birikmesine ve sonunda hücre ölümüne neden olur^{12,26,27}. AH ve PH'da oksidatif hasarın; özellikle bu hastalıkların seyrinde, dejenerasyondan etkilenen alanların seçici olarak oksidatif strese daha duyarlı olduğu göz önüne alındığında, hastalıkların progresyonunda önemli bir faktör olduğu söylenebilir²⁸.

Oksidatif hasar ve inflamasyon patolojisi; artmış sitokinler ve inflamatuvar mediatörler ile karakterize, kronik düşük dereceli bir sistemik proinflamatuvar durum olarak tanımlanan, "inflam-aging" olarak adlandırılan kısır döngüyü yaratır. İnflam-aging; nörodejenerasyonda dahil olduğu yaşa bağlı patolojilerin geniş yelpazesinde ortak bir temel oluşturmayı açıklamaktadır^{12,29}.

Mikrobiyotaya ve Alzheimer Hastalığı

Demansın en yaygın biçimi olan AH, MSS'in dejeneratif, kronik seyirli, progresif bir hastalıktır. AH seyrinde gelişen patolojik değişiklikler hafıza kaybına, düşünce değişikliklerine ve diğer beyin işlevlerinde bozulmalara yol açar. Hastalık yavaş yavaş ilerleyerek hücre ölümü ile sonuçlanır ve beyin hasarına neden olur^{30,31}.

AH'da gelişen bu hasar, hafif hafıza problemlerinden zihinsel işlevlerin tamamen kaybedilmesine ve uzun vadede ölümle sonuçlanan bir sürece sebep olur. AH semptomları, hipokampus serebral kor-

tekste, hücre ölümü ve düşünce sürecini ve hafızayı düzenleyen beynin farklı bölgelerinde kolinerjik işlevin ilerleyici bir şekilde kaybedilmesine neden olur. AH'nın nöropatolojik özellikleri; iki tür protein agregatı içerir; amyloid beta (ABeta) senil plakları ve hiperfosforile tau-proteini nörofibriler yumakları. ABeta, hücrenin metabolik fonksiyonları sırasında yapısal olarak peptidlere ayrılmış, bilinen bir fonksiyona sahip olmayan bir transmembran proteindir. Bununla birlikte, A ; fazla üretim durumunda (veya permeabilite-nin bozulması durumunda), ekstrasellüler oligomerler, fibriller ve nihayetinde plaklar halinde toplanır. Buna karşılık tau; hiperfosforile edildiğinde, mikrotübüllerin parçalanmasıyla sonuçlanan ve dolayısıyla aksonal transporta engel oluşturan ve nöronal ve sinap-tik fonksiyonları tehlikeye sokan, hücre içi bir mikrotübül bağlayıcı proteindir³².

Bilişsel davranış bozukluğu; AH'nın bir özelliğidir ve bağırsak mikroorganizmalarının bilişsel davranış kabiliyeti üzerindeki etkisi, AH patogenezinde bağırsak mikroorganizmalarının rolünü ortaya koymuştur. Bruce-Keller ve ark. C57BL / 7 farelerini normal bir diyet ve yüksek yağlı diyetle beslemiş, yüksek yağlı diyet grubundaki fareler bilişsel davranışta bozulma göstermiştir. Yüksek yağlı diyet farelerindeki bağırsak mikroorganizmaları, mikroorganizma yeter-sizliğine sahip farelere transfer edildiğinde, bu farelerde selektif bir bozulma izlenmiş ve davranış, kognitif davranış ve bağırsak ge-çirgenliği ve sistemik ve santral inflamatuvar yanıtlar artmıştır³³. Bu bulgu, yüksek yağlı bir diyetle tetiklenen davranış değişikliklerinin bağırsak mikroorganizmalarındaki değişikliklerden kaynaklanabile-ceğini ve mikroorganizmaların bilişsel davranış kapasitesini de ğiş-tirdiğini göstermektedir.

Kan beyin bariyeri (KBB)'nin bütünlüğü, beyin fonksiyonu ve geliş-iminde önemli-dir. Bağırsak mikroorganizmalarındaki de ğişimlerin neden oldu ğu inflamasyon, KBB bütünlüğünde de ğişikliğe neden olur ve bu da beyindeki fonksiyonu etkiler. LPS, substantia nigra'da de ğişikliğe neden olabilen, bağırsak kaynaklı proenflamatuvar bir bakteriyel endotoksindir ve normal koşullar altında, LPS bağırsak epitel hücreleri arasındaki sıkı ba ğlantı nedeniyle kan dolaşımına giremez. Bununla birlikte, hücrelerin sıkı birleşimi bozulduğunda ve geçirgenlik arttığında, kan dolaşımına girebilir ve inflamatuvar ya-nıtı tetikleyebilir. Çalışmalar AH olanlarda, plazma LPS konsantras-

yonunun normal hastalarınkinden üç kat fazla oldu ğunu bulmuştur. AH olanlarda, artmış plazma LPS konsantrasyonu, bağırsak bariyer fonksiyonunda bir bozuklu ğa ve bağırsak iltihaplanmasına ve geçir-genli ğin artmasına işaret eder ve bu da bağırsak mikrobiyotasının AH'nin patofizyolojik sürece katılabilece ğini önermektedir.^{1,34}.

Mikrobiyota disbiyozisi ile indüklenen bağırsak ve KBB'nin geçir-genli ğinin artması, AH patojenezini ve di ğer nörodejeneratif bo-zuklukları, özellikle yaşlanma ile ilişkili olmak üzere, yönlendirir veya etkiler. Buna ek olarak, bağırsak mikrobiyota bakteri populas-yonu, sinyal yollarının modülasyonuna ve AH patogeneziyle ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin üretimine katkıda bulunabilecek, bü-yük miktarlarda amiloidler ve lipopolisakaritler salgırlarlar³⁰. ABe-ta plaklarını oluşturan ve normalde bağırsak bakterileri tarafından salgılanan amyloid prekürsör protein (APP), enterik sinir sistemi tarafından ekspresse edilir. Ancak birikimi MSS işlevlerini bozar. Escherichia coli ve salmonella enterica; APP eksprese eden ve sal-gılayan ve AH patogenezinde rol oynayan, birçok bakteri soyun-dan bazılarıdır²⁵. MSS'de ABeta üretimi ve temizlenmesi dinamik bir de ğişimdir ve bazı bakteri ve mantarlar amiloid salgırlarlar ve bu da MSS'de ABeta proteininin dinamik dengesini bozar ve amiloid düzeylerinin artmasına neden olur. Bu da beyinde ABeta prote-in birikimine ve yüksek bir AH riskine neden olur³⁵. Serotoninde bilişsel işlev için çok önemlidir, serotoninin% 95'i bağırsaklarda sentezlenir ve bağırsak mikroorganizmaları serotonin sentezinde önemli bir rol oynamaktadır. Serotoninin ABeta plaklarının olu-şumunu azaltabilece ği ve dolayısıyla AH riskinde azaltabilece ğini gösteren kanıtlar vardır^{1,36}.

Bağırsak mikrobiyotası; mikrogliya olgunlaşması ve aktivasyonunun düzenlenmesi için gereklidir ve aktive edilmiş mikrogliya önemli miktarda iNOS salgırlar. AH'da aberran NO sinyalizasyonunu düzel-tecek farmakolojik müdahaleler ve yaşam tarzı de ğişiklikleri; NOS inhibitörleri, NMDA reseptör antagonistleri, potasyum kanalı mo-dülatörleri, probiyotikleri diyet ve egzersizleri içerir²⁵.

Mikrobiyota ve Parkinson Hastalığı

PH, orta beyinde dopaminerjik nöronların ölümü ve dejenerasyo-nu sonucu ortaya çıkan, striatal dopamin kaybından kaynaklanan klasik motor semptomlar ile seyreden nörodejeneratif bir hastalık-

tır³⁷. Motor semptomların yanı sıra Parkinson hastalığının, motor semptomların önüne geçebilen ve hastaların yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilen geniş bir nonmotor semptom spektrumuyla ilişkili olduğu belirtilmektedir. Bunlar arasında en önemlileri gastrointestinal disfonksiyon olarak değerlendirilmektedir³⁸.

PH'da nörodejenerasyonun kesin nedenleri tanımlanamamakla birlikte; PH'da nöroinflamasyonun varlığını gösteren bol miktarda kanıt vardır ve glial hücre aktivasyonu, proinflamatuvar sinyal molekülleri ve oksidatif stres, nörodejenerasyona katkıda bulunan kilit mekanizmalar olarak düşünülmektedir³⁹.

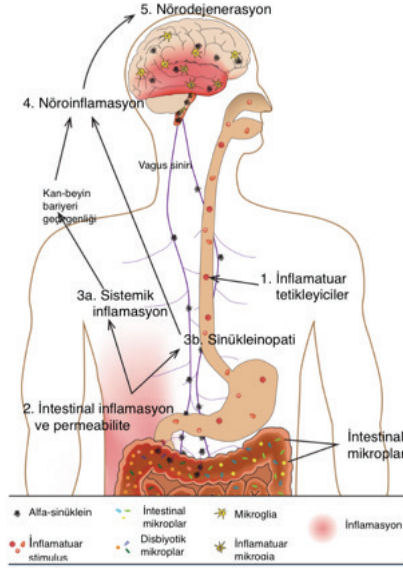
Bağırsak kaynaklı, inflamasyona dayalı PH patogenezi modeli temel alındığında; bağırsaklardaki sürekli inflamatuvar durumların, sistemik inflamasyonu ve nöroinflamasyonunu destekleyebileceğine dair görüşler mevcuttur. PH, motor semptomların başlangıcından iki yıl önce başlayabilen bağırsak fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir ve gözlenen kabızlık, bağırsak permeabilitesi, disbiyozis ve enterik alfa-sinüklein'in potansiyel olarak patojenik formlarının artmış seviyeleri, gastrointestinal inflamasyon seviyesi ile tutarlıdır. Çalışmalar, PH olanlarda, bağırsakta inflamasyon ve oksidatif stres olduğunu göstermektedir.^{40,41}

İlk inflamatuvar tetikleyici olarak tanımlanan; bağırsakta hasar ve müteakiben inflamasyon yaratan toksik bir madde (böcek ilacı veya PD1 ile ilişkili maddeler gibi) olabilir. Doğrudan ya da dolaylı olarak gastrointestinal sistemi etkileyen bir enfeksiyonunda başlatıcı faktör olabileceğini öne sürülmektedir, ya da birçok enfeksiyonun biriken inflamatuvar yükü sonucu hastalığın geliştiği daha doğru bir yaklaşım olabilir⁴².

İnflamatuvar tetikleyicilerin ortaya çıkardığı immün tepkiler derhal çözülmese; bunlar, mikrobiyota bileşimindeki zararlı değişikliklere ve bağırsaktan kaynaklanan mikrobiyal ürünlerin ve inflamatuvar mediatörlerin sızmasına izin verecek şekilde bağırsak geçirgenliği değişikliklerine sebep olur. Bunlar, diğer sonuçların yanı sıra KBB'nin geçirgenliğini artırabilen sistemik immün cevaplara yol açabilir. Özellikle ileri evre PH'da KBB disfonksiyonu vardır ve PH olanlarda sistemik inflamasyon bildirilmiştir^{37,43}.

Sinükleinopatinin inflamasyonu geliştirdiği ve şiddetlendirdiği temeli üzerinde; proinflamatuvar immün aktivite ve onu ortaya çıkartan koşulların, bağırsakta ve beyindeki alfa-sinüklein düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Bu durumda, alfa-sinüklein'in aşırı ekspresyonu agregasyonunu tetikleyecektir. Aşırı sentezlenen ve agregate olan alfa-sinüklein, immün hücrelerden kaynaklanan proinflamatuvar yanıtı uyularak, agregate alfa-sinüklein'in diğer dokulara yayılmasını sağlayabilecek, pozitif bir geri besleme döngüsünü başlatır^{37,44}. Periferdeki alfa-sinüklein patolojisi beyne aktarılabilir. Uzun süreli sistemik inflamasyon; MSS'de, alfa-sinüklein'i patolojik olarak modifiye etmek için yeterli olabilir, periferik inflamasyonda KBB'nin bozulmasını hızlandırarak dolaşımdan MSS'ye doğru alfa-sinüklein alımını artırabilir. Bağırsak yerleşimli alfa-sinüklein'in vagus siniri aracılığı ile beyin sapında dorsal motor nükleusa göç edebileceği gösterilmiştir. Bu translokasyon, nöronlarda mikrotübül ile ilişkili nakil aracılığı ile ve alfa-sinüklein'in monomerik, oligomerik ve fibriler biçimleri için eşit derecede gözlenmiştir⁴⁵. Periferik inflamasyonun, MSS'de alfa-sinüklein'e inflamatuvar yanıtı arttırdığı, nöroinflamasyonun nörodejenerasyon oluşturma olasılığını arttırdığı ve zaman çizelgesini hızlandırdığı gösterilmiştir³⁷.

PH'da MSS patolojisi, vagusun dorsal motor çekirdeğinde başlar. Vagusun dorsal motor çekirdeğinden; sinükleinopati, inflamasyon ve nöronal işlev bozukluğu, diğer beyin bölgelerine yayılır ve nihayetinde inflamasyona hassas olan dopaminerjik nöronların olduğu substantia nigra'ya ulaşır ve dejenerasyon başlar^{37,44} (Şekil.3).



Şekil 3. Duyarlı bir bireyde, inflamatuvar tetikleyiciler¹, bağırsakta; mikrobiyotaya zarar veren, bağırsak permeabilitesini arttıran ve alfa-sinüklein'in artmış ekspresyonu ve agregasyonunu indükleyen immün tepkileri başlatır². Sinükleinopati, bağırsaktan vagus siniri vasıtasıyla beyne iletilebilir (3b), ve kronik bağırsak iltihabı ve permeabilite, diğer şeylerin yanı sıra kan-beyin bariyerinin geçirgenliğini artırabilen sistemik iltihabı destekler (3b). İntestinal inflamasyon, sistemik inflamasyon ve beyindeki sinüklein patolojisi, tümü nöroinflamasyonu destekler⁴, bu PH'da görülen nörodejenerasyondur⁵. (Houser MC ve ark. tarafından yayınlanan makaleden alıntıdır³⁷.)

Sonuç

Hem sağlık hemde hastalık sürecinde, bağırsak mikrobiyotasının konak üzerindeki etkileri son zamanlarda üzerinde çokça çalışılan konulardandır. Bağırsak mikroorganizmalarının bileşimindeki ve miktarındaki bozukluklar, hem ESS'ni hemde MSS'ni etkileyebilir. Bağırsak-beyin arasındaki bu iki yönlü iletişim; AH ve PH gibi pek çok nörolojik hastalıkta rol oynamaktadır. Geçmiş yıllarda yapılan geniş kapsamlı araştırmalara rağmen, nörodejeneratif hastalıkların patolojik süreci ve progresyonlarını önleyici etkin tedaviler, büyük oranda bilinmemektedir. Bağırsak-beyin aksı ve nörodejenerasyon arasındaki ilişkinin açıklığa kavuşması; prebiyotikler, probiyotikler ve diyet müdahaleleri, fekal transplantasyon gibi tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından önem arz etmektedir.

Kaynaklar

- Zhu X, Han Y, Du J, Liu R, Jin K, Yi W. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*. 2017 May 10;8(32):53829-53838.
- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, Purdom E, Dethlefsen L, Sargent M, Gill SR, Nelson KE, Relman DA. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*. 2005; 308:1635-1638.
- Yılmaz K, Altunçift M. Sindirim sistemi mikrobiyotası ve fekal transplantasyon. *Nobel Med* 2017; 13(1): 9-15.
- Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr* 2015; 113: 1-5.
- Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012; 486:222-227.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. 2014; 505:559-563.
- O'Mahony SM, Felice VD, Nally K, Savignac HM, Claesson MJ, Scully P, Woznicki J, Hyland NP, Shanahan F, Quigley EM, Marchesi JR, O'Toole PW, Dinan TG, et al. Disturbance of the gut microbiota in early-life selectively affects visceral pain in adulthood without impacting cognitive or anxiety-related behaviors in male rats. *Neuroscience*. 2014; 277:885-901.
- Yalçın S.S, Kanatlı M.Ç. İntestinal mikrobiyotaya transplantasyonu; neden, kime, nasıl?. *Pamukkale Medical Journal* 2015;8(1):148-54.
- Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology* 2013;145:946-953.
- Mandal RS, Saha S, Das S (2015) Metagenomic surveys of gut microbiota. *Genom Proteom Bioinform* 13:148-158.
- Friedland RP (2015) Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 45:349-362.
- Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Jun 22.
- Mulak A, Bonaz B. Irritable bowel syndrome: a model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit*. 2004; 10:RA55-62.
- Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817:115-133.
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:16050-16055.
- Forsythe P, Bienenstock J. Immunomodulation by commensal and probiotic bacteria. *Immunol Invest*. 2010; 39:429-448.
- Ery D, Hrabe de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mhalkoiv T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermohlen O, Chun E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci*. 2015; 18:965-977.
- Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C. gamma-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*. 2012; 113:411-417.
- hao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*. 2008; 132:645-660.
- Luczynski P, McVey Neufeld K-A, Oriach CS et al (2016) Growing up in a bubble: using germ-free animals to assess the influence of the gut microbiota on brain and behavior. *Int J Neuropsychopharmacol* 19(8):234-248.
- Houlden A, Goldrick M, Brough D et al (2016) Brain injury induces specific changes in the caecal microbiota of mice via altered autonomic activity and mucoprotein production. *Brain Behav Immun* 57:10-20.
- Catanzaro R, Anzalone MG, Calabrese F et al (2014) The gut microbiota and its correlations with the central nervous system disorders. *Panminerva Med* 57(3):127-143.
- Jyothi HJ, Vidyadhara DJ, Mahadevan A et al (2015) Aging causes morphological alterations in astrocytes and microglia in human substantia nigra pars compacta. *Neurobiol Aging* 36:3321-3333.
- Sampson TR, Debelius JW, Thron T et al (2016) Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell* 167(1469-1480):e12.
- Tse JKY. Gut microbiota, nitric oxide, and microglia as prerequisites for neurodegenerative disorders. *ACS Chem Neurosci*. 2017 Jul 19;8(7):1438-1447.
- Murphy MP (2009) How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* 417:1-13.
- Mitsuma T, Odajima H, Momiyama Z et al (2008) Enhancement of gene expression by a peptide p(CHWPR) produced by *Bifidobacterium lactis* BB-12. *Microbiol Immunol* 52:144-155.
- Zhu X, Raina AK, Lee H-G et al (2004) Oxidative stress signaling in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1000:32-39.
- Franceschi C, Campisi J (2014) Chronic inflammation (inflamm-aging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 69(Suppl 1):S4-S9.
- Jiang C, Li G, Huang P, Liu Z, Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;58(1):1-15.
- Knopman DS. Alzheimer disease: Preclinical Alzheimer disease - the new frontier. *Nat Rev Neurol*. 2016 Nov;12(11):620-621.
- Rashad Alkasir, Jing Li, Xudong Li, Miao Jin, and Baoli Zhu. Human gut microbiota: the links with dementia development. *Protein Cell*. 2017 Feb; 8(2): 90-102.
- Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, Blanchard Et, Taylor CM, Welsh DA, Berthoud HR. Obese-type gut microbiota induce neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry*. 2015; 77:607-615.
- Zhang R, Miller RG, Gascon R, Champion S, Katz J, Lancero M, Narvaez A, Honrada R, Ruvalcaba D, McGrath MS. Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *J Neuroimmunol*. 2009; 206:121-124.
- Hill JM, Lukiw WJ. Microbial-generated amyloids and Alzheimer's disease (AD). *Front Aging Neurosci*. 2015; 7:9.
- Cirrito JR, Disabato BM, Restivo JL, Verges DK, Goebel WD, Sathyan A, Hayreh D, D'Angelo G, Benzinger T, Yoon H, Kim J, Morris JC, Mintun MA, Shelton Yi. Serotonin signaling is associated with lower amyloid-beta levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108:14968-14973.
- Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *NPJ Parkinsons Dis*. 2017 Jan 11;3:3.
- Pereira P.A.B, Aho V.T.E, Paulin L, Pekkonen E, Auvinen P, Scheperjans F. Oral and nasal microbiota in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2017;38:61-7.
- Rocha, N. P., de Miranda, A. S. & Teixeira, A. L. Insights into Neuroinflammation in Parkinson's Disease: From Biomarkers to Anti-Inflammatory Based Therapies. *Biomed. Res. Int*. 2015, 628192 (2015).
- Kelly, L. P. et al. Progression of intestinal permeability changes and alpha-synuclein expression in a mouse model of Parkinson's disease. *Mov. Disord*. 29, 999-1009 (2014).
- Devos, D. et al. Colonic inflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis*. 50, 42-48 (2013).
- Bu, X. L. et al. The association between infectious burden and Parkinson's disease: a case-control study. *Parkinsonism. Relat. Disord*. 21, 877-881 (2015).
- Lindqvist, D. et al. Nonmotor symptoms in patients with Parkinson's disease correlations with inflammatory cytokines in serum. *PLoS ONE* 7, e47387 (2012).
- Lema Tome, C. M. et al. Inflammation and alpha-synuclein's prion-like behavior in Parkinson's disease-is there a link?. *Mol. Neurobiol*. 47, 561-574 (2013).
- Holmqvist, S. et al. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta. Neuropathol*. 128, 805-820 (2014).