



Bağırsak-Beyin Eksenine Biyokimyasal Bakış

Biochemical Perspective of the Gut-Brain Axis

Ümmühan Fulden Aydın¹, Abdullah Tuli¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

The gut microbiota and the brain are two systems in bidirectional communication. It is desired that the intestinal microbiota affects the brain as much as this bidirectional intestinal microbiota is affected by the brain. Current data reveal the biochemical, immunological, and neurological pathways of this communication. It is highly effective on the development and integrity of the gut microbiota and the metabolism of the transferred host. In this review, the effects of intestinal microbiota on host metabolism and intestinal microbiota-brain axis were evaluated from a biochemical perspective.

Keywords: Gut microbiota, gut-brain axis, host metabolism

ÖZET

Bağırsak mikrobiyotası ve beyin birbiriyle çift yönlü iletişimde olan iki sistemdir. Çift yönlü bu iletişim bağırsak mikrobiyotasının beyinden etkilenmesini içerdiği kadar bağırsak mikrobiyotasının da beyni etkilemesi anlamına gelmektedir. Güncel veriler bu iletişimin biyokimyasal, immünolojik ve nörolojik yollarını gözler önüne serer. Bağırsak mikrobiyotasının gelişimi, bütünlüğü ve içeriği konağın metabolizması üzerinde oldukça etkindir. Bu derlemede bağırsak mikrobiyotasının konak metabolizmasına olan etkileri ve bağırsak mikrobiyotası-beyin eksenine biyokimyasal bakış açısıyla değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak-beyin eksenine, konak metabolizması

Giriş

Mikrobiyoloji ve nöroloji ortak çalışmaları son yıllarda çığır açan araştırmalar ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalar hayvanlar ile hayvanlarda yerleşik bakteri topluluklarının, nörolojik sistemlerin oluşumu ve işlevinde rol oynadığını ve bununla birlikte nörolojik, immünolojik ve kimyasal sinyalleşmenin nörolojik hastalıkları anlamadaki önemini belirtmiştir. Tarihsel olarak mental hastalıklar, beyin sürecindeki defektleri ifade etmektedir. Ancak bu beyin merkezli bakış açısı, sinir sisteminin metabolik ve immünolojik süreçlerden etkilendiğini reddeder. Çağdaş bakış açısı ise mikroorganizmaların birçok metabolik, immünolojik ve nörokimyasal faktörlerle sinir sistemini ne şekilde etkilediğini ifade etmektedir. Beyin ve mikrobiyal topluluklarla ilintili bu yeni bakış açısı, onların gelişimle (örneğin; otizm spektrum bozukluğu), duyu durumuyla (örneğin; depresyon ve anksiyete), nörodejenerasyonla (örneğin; Alzheimer, Parkinson ve multiple skleroz) ve kronik ağrılarla alakalı işlevlerini gösteren birçok araştırmaya sebep olmuştur^{1,2}.

Bu derlemede ilk olarak bağırsak mikrobiyotasının konak metabolizması üzerindeki enerji üretimi, makromoleküllerin kullanımının kontrolü, immün yanıt gibi çeşitli yollardan nasıl etkilediği üzerinde durulmuştur. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotasının beyin üzerindeki etkileri, beyinin de bağırsak mikrobiyotasını nasıl etkilediği, bu şekilde konak canlıda oluşan immün, hormonal ve metabolik yanıtlar, biyokimyasal bakış açısıyla irdelenmiştir.

Bağırsak Mikrobiyotası ve Konak Metabolizmasına Etkisi

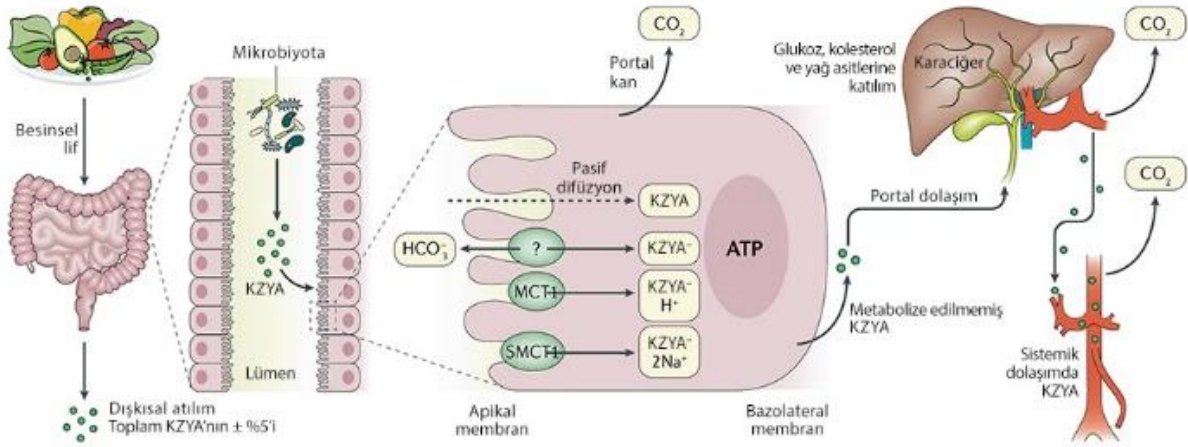
Gastrointestinal kanaldaki bakteri, virüs, mantar ve arkea topluluklarına bağırsak mikrobiyotası adı verilmektedir. Maternal vajinal ya da fekal florayla doğum sırasında karşılaşması nedeniyle bugüne kadar bebeğin bağırsak kolonizasyonunun doğumda başladığı kabul edilen yaygın bir görüşü. Ancak yeni bilimsel kanıtlar, fetusun uterus içerisinde annenin mikrobiyotasıyla karşılaştığını belirtmektedir. Kolonizasyon, doğum şekli, beslenme türü ve annenin antibiyotik kullanımı gibi çeşitli perinatal koşullardan etkilenir. Diyet,



anneninin yaşı ve metabolik durumu, aile genetiği ve yaşam tarzının da bebek mikrobiyotasını etkilediği bildirilmiştir. Kolonizasyon başladıktan sonra, diyet ve ortam değişikliğine bağlı olarak sayı ve çeşitlilik artar. Bir yaşından itibaren stabil kolonizasyon oturur. Bu durum farelerde de böyledir ve mikrobiyata çalışmalarını için uygun kullanım sağlar³⁻⁵.

Bağırsak mikrobiyotası mutualist (“mutualist”: karşılıklı bağımlı) bir yaşamı ifade eder. Gastrointestinal kanaldaki mikroorganizmaların sayısının 10^{14} ’ü aştığı tahmin edilmektedir. Mikrobiyata, konağa bağırsak bütünlüğünü güçlendirme veya bağırsak epitelini şekillendirme, enerji üretimi, patojenlere karşı koruma ve konak bağışıklığını düzenleme gibi birçok fizyolojik fayda sağlar. Bu mekanizmalar disbiyoz (“dysbiosis”) adı verilen mikrobiyal bileşimin değişmesiyle bozulabilir ki bu durum bağırsak mikrobiyotasının konak üzerindeki etkisini gözler önüne sermektedir⁶.

Karbohidrat Metabolizması-Kısa Zincirli Yağ Asitleri: Karbohidratlar insanlar ve mikrobiyal hücreler için önemli enerji kaynaklarıdır. İnsan enzimleri selüloz, ksilanlar, dirençli nişasta ve inülini içeren birçok kompleks karbohidratı sindiremez. Bu karbohidratlar, büyüme amacıyla mikrobiyata tarafından kolonda fermente edilir. Bu fermentasyon sonunda asetat, propiyonat, bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) oluşur⁷. Oluşan bu KZYA’lar, bağırsak hücrelerinin apikal membranında bulunan özel taşıyıcılarla hücre içerisine alınıp, metabolize edilir. Metabolize edilmemiş olan KZYA’lar, bazolateral membrandan portal dolaşıma geçerek karaciğere ulaşır ve konak için enerji kaynağı olarak kullanılır (Şekil 1)⁹.



Şekil 1. Diyet lifinden elde edilen KZYA metabolizması.

İnsan metabolizması tarafından sindirilemeyen diyet lifi bağırsak bakterileri tarafından sindirilir ve KZYA’lar elde edilir. Bu KZYA’lar kolonositler tarafından monokarboksilat taşıyıcıları (MCT1, SMCT1: sodyum bağımlı monokarboksilat taşıyıcısı) ile, pasif difüzyonla ya da bikarbonat değiştiricisiyle hızlıca emilir. Kolonositler tarafından metabolize edilmeyen KZYA’lar bazolateral membran yoluyla portal dolaşıma girer ve karaciğere girerek hepatositlerce okside edilir. Bu şekilde az bir miktarda KZYA sistemik dolaşıma salınmış olur⁹.

Özellikle elde edilen bütirat kolon epitelince enerji kaynağı olarak kullanılmaktadır⁷. Donohoe DR ve arkadaşları, mikrobiyatanın diğer dokulara kıyasla kolonda enerji homeostazı üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir⁸.

Kolonositler, birincil enerji kaynağı olarak bakteriyel olarak üretilen bütiratu kullanmaktadır. Germ içermeyen farelerden alınan kolonositler, enerjiden yoksun bir durumdadır ve TCA döngüsü dahil olmak üzere ara metabolizmadaki anahtar adımları katalize eden enzimlerin ekspresyonunda azalma sergiler. Sonuç olarak, NADH / NAD⁺, oksidatif fosforilasyon ve ATP seviyelerinde belirgin bir azalma vardır ve bu da AMP ile Etkinleştirilmiş Protein Kinaz (“AMP-Activated Protein Kinase”, AMPK) aktivasyonu ve otofajiye neden

olur. Bütirat, germ-free kolonositlere eklendiğinde, mitokondriyal solunumdaki eksiklikler kaybolmakta ve otofajiye girmelerini önlenmektedir.

KZYA'lar enerji kaynağı olmasının yanı sıra enflamasyon düzenleyicisi olma gibi özelliklere de sahiptir.

KZYA'lar, G-Proteine Eşlenik Reseptörlere ("G-Protein-Coupled Receptor", GPCR) bağlanıp, histon deasetilaz inhibitörü olarak iş yaparak çeşitli hücreler üzerinde gen ekspresyonunu etkileyebilmektedir. KZYA'lar, konak enerji dengesini GPCR41 (Serbest Yağ Asit Reseptörü 3: "Free Fatty Acid Receptor 3", FFAR3 olarak adlandırılır.) aracılığıyla düzenler. Bağırsak bakterileri tarafından üretilen KZYA'lar ile GPCR41 arasındaki etkileşim, bir enteroendokrin hormon olan, bağırsak hareketliliğini azaltan ve KZYA emilimini artıran Peptit YY'nin ("Peptide tyrosine tyrosine", PYY) dolaşımdaki seviyelerini artırır. KZYA'lar, GPCR43 (FFAR2 olarak da adlandırılır.) üzerinden inflamasyonu baskılayabilir ve antidiyabetik etkileri olan GLP1 ("Glucagon-Like Peptide 1", Glukagon Benzeri Peptit 1) salınımını kontrol edebilir⁷.

Safra Asitleri: Diyet yağlarının ve yağda çözünen vitaminlerin ince bağırsaktan emilebilmesi için önemli olan birincil safra asitleri kolik asit ve kenodeoksikolik asit, insan karaciğerinde kolesterolden sentezlenir. Birincil safra asitleri farelerde taurinle ve insanlarda glisinle konjuge edilir, karaciğere nakledilmek üzere distal ileum içine alınır. Ancak, ileumun bu bölümündeki bakteriler, bu safra asitlerini dekonjuge ederek bu şekilde absorblanmayan safra asitleri, bağırsak mikrobiyatasınca ikincil safra asitlerine dönüştürülür.

Safra asitleri, sinyal molekülleri olarak işlev görebilmektedir. Bunlar, safra asidi sentezini kontrol eden nükleer reseptör Farnesoid X ile Etkinleştirilmiş Reseptör (FXR, "Farnesoid X-Activated Receptor"), bir GPCR özellikte olan ve mitojen aktive protein kinazları aktive eden GPBAR1, M-BAR ya da GPCR19 olarak da bilinen TGR5 ("Takeda G-Protein Receptor 5") gibi hücrel reseptörlere bağlanabilir. Her iki reseptörün de farelerde glukoz metabolizmasını düzenlediği; FXR nin glukoz metabolizmasını bozarken TGR5'in glukoz homeostazını düzenlediği görülmüştür. Safra asitlerinin farelere verilmesinin TGR5 üzerinden kahverengi yağ dokuda enerji tüketimini artırdığı, obeziteyi ve insülin direncini önlediği gözlenmiştir^{7,10}.

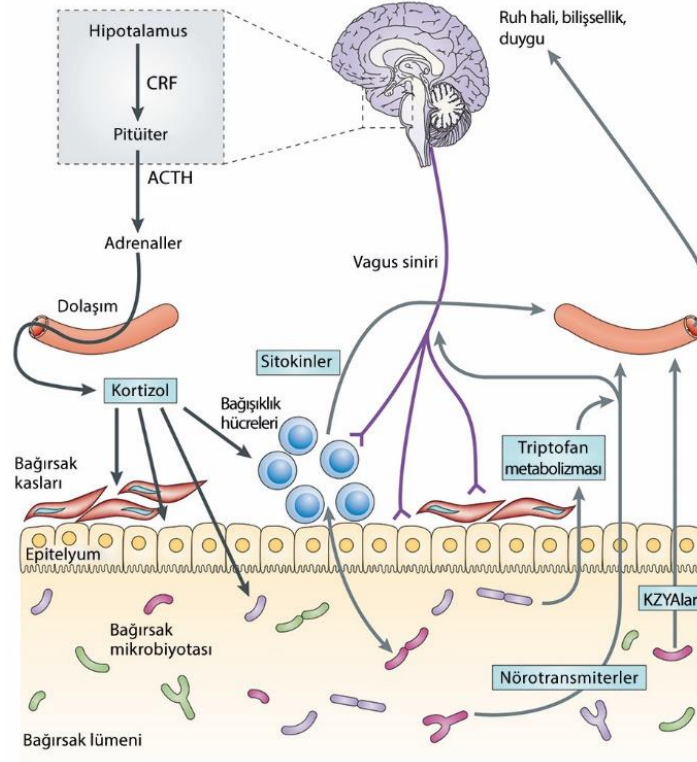
Lipit Metabolizması: Bağırsak mikrobiyatası, yağ dokusu hücrelerinde lipoprotein lipaz ekspresyonunu baskılar. Yağ asidi emilimi ve lipit metabolizması üzerinde olumlu etkilere sahiptir. Ayrıca bağırsak mikrobiyatası, karbohidrat yanıt elementi bağlayıcı protein ("Carbohydrate responsive element binding protein", ChREBP), sterol yanıt elemanı bağlayıcı protein 1 ("Sterol Response Element Binding Protein 1", SREBP1), asetil KoA karboksilaz ("acetyl CoA carboxylase", ACC1) ve yağ asidi sentaz dahil birçok genin ekspresyonunu artırarak lipit absorpsiyonunu etkilemektedir. Bununla birlikte *Bacteroides thetaiotaomicron* kolipaz ekspresyonunu düzenleyerek lipit hidrolizini artırmaktadır. Ayrıca aşırı lipit tüketiminde, lipopolisakkaritlerin (Lipopolisakkaritler aynı zamanda gram negatif bakterilerin hücre duvar bileşenidir ve bağırsaklardaki lipopolisakkaritlerin bir kısmı da buradan kaynaklanmaktadır.) artışı intestinal kapillerlerde Toll-benzeri reseptör-4 (TLR-4) mekanizmasını kullanarak translokasyona yol açar ve intestinal geçirgenlik bozulur. Bu bozulma, karaciğerde yağ birikiminin uyarılması ve interlökin-6 (IL-6), interlökin-1 (IL-1), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ("plasminogen activator inhibitor-1", PAI-1) ve tümör nekroz faktör alfa ("tumor necrosis factor alpha", TNF- α)'nın plazma seviyelerindeki artışla sistemik inflamasyonu uyarır¹¹.

Bağırsak mikrobiyatası, kolin, lesitin ve L-karnitin gibi metilamin içeren besinleri metabolize eder ve trimetilamin (TMA) üretir. TMA da karaciğerde flavin monooksijenazlar (FMO) tarafından trimetilamin N-oksit (TMAO) olarak işlenir. TMAO seviyeleri, kardiyovasküler olay riski ve kardiyovasküler hastalık prevalansı ile ilişkilendirilmiştir¹².

Protein Metabolizması: Bağırsak mikrobiyatası, sindirilen diyet proteinini ve konakçı enzimlerden, müsinden ve ince bağırsak hücrelerinden gelen endojen proteini daha kısa peptitlere, amino asitlere ve türevlerine, kısa ve dallı zincirli yağ asitlerine, amonyak, H₂, CO₂ ve H₂S gazlarına ve toksik özellik gösterebilen fenolik bileşiklere dönüştürebilmektedir^{13,14}.

Bağırsak Mikrobiyatası ve Beyin Ekseni

Her ne kadar mikrobiyata virüsler, mantarlar, arkeler ve bakterileri kapsasa da bağırsak ve beyin arasındaki etkileşime dair birçok bilgi gastrointestinal sistemde insan hücresi sayısı kadar bulunan bakteriler üzerinden elde edilmektedir¹.



Şekil 2. Bağırsak-beyin eksenindeki çift yönlü iletişim.

Bağırsak-beyin ekseninde birden fazla doğrudan ya da dolaylı yol bulunmaktadır. Bunlar; endokrin (kortizol), immün (sitokinler), nöral (enterik sinirler ve vagus siniri) ile metabolik yollardır. Hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen kortizol sekresyonunu kontrol ederek immün hücreleri etkiler. Beyin stres koşullarında bu mekanizmayı kullanarak kortizol üzerinden bağırsak geçirgenliğini ve bariyer fonksiyonunu da değiştirerek mikrobiyata bileşimini etkiler. Tam ters yönde bağırsak mikrobiyatası da dolaşımdaki sitokin seviyelerini değiştirebilir ve beyin fonksiyonunu etkileyebilir. Hem vagus siniri hem de triptofan metabolizması bağırsakların beyne olan etkisinde güçlü ileticilerdir. Bununla birlikte KZYA'lar beyni ve davranışı etkileyen nöroaktif modülatörlerdir¹⁸.

Bağırsak mikrobiyatası-beyin eksenini, bağırsak bakterileri ve beyin arasındaki iki yönlü iletişime izin veren, birçok biyolojik sistemi de içeren nörohumoral iletişim ağını ifade etmektedir. Bu iletişim ağı sindirim sistemi, merkezi sinir sistemi (MSS) ve mikrobiyal sistemin homeostazının sürdürülmesinde elzemdir. İletişimden kastedilen bağırsak mikrobiyatasından gelen sinyallerin beyin fonksiyonlarını nasıl etkilediği olduğu kadar beynin mesajlarının mikrobiyal aktiviteyi ve gastrointestinal fizyolojiyi nasıl etkilediğidir. Bu iletişim, nöroendokrin ve nöroimmün mekanizmalarla sağlanır. Şekil 2'de görüldüğü gibi sinyal aktarım mekanizmaları oldukça karmaşık olup, tam olarak açıklanamamış olsa da nöronal, immün, endokrin ve metabolik yolları içermektedir^{1,15,16,18}.

Nöronal Yollar: Nöronal yollar fiziksel olarak bağırsak ve beyni birbirine bağlar. Bu nöronal yolların şefi, beyin sapından bağırsağı ve enterik sinir sistemini (ESS) donatmak üzere uzanan, 10. kranial sinir olan vagus siniridir. Vagus siniri afferent ve efferent yollarla etkindir. Gastrointestinal sistemin mukoza ve kas katmanlarını saran vagus sinir lifleri, duysal sinyalleri alır ve bu sinyalleri MSS'ye iletir. Elektrofizyolojik deneyler, vagal afferentlerin sitokinler, besinler, bağırsak peptidleri ve hormonlar dahil çeşitli uyarılara yanıt

verdiğini göstermiştir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyatası, bu metabolitlerin derişimini doğrudan etkileyerek veya bu faktörlerden herhangi birinin enteroendokrin veya gastrointestinal immün hücrelerinden salınmasını indükleyerek vagus siniri sinyalinin değiştirebilir. Sinyallerin vagus sinirinin periferik uçlarından MSS'ye iletilmesi, hormon, nörotransmitter ya da metabolitlerce tetiklenen kemoreseptörlerin ya da luminal hacmi algılayan mekanoreseptörlerin aktive edilmesi ile gerçekleşir^{1,17,18}.

Örneğin *Lactobasillus rhamnosus* uygulanması, amigdala ve hipokampus gibi korku ve hislerle alakalı beyin bölgelerindeki gama aminobütirik asit (GABA) reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirmekte ve farelerde endişe benzeri davranışları düzenlemektedir. *Lactobasillus rhamnosus*'ün davranış ve GABA reseptör ekspresyonu üzerindeki çoğu etkisi vagus siniri ameliyatla koparılmış farelerde yok olmuştur¹⁸.

ESS'nin gelişimi ve işlevi kısmen bağırsak mikrobiyatası tarafından yönlendirilir. Kolon epitelinin nöronal inervasyonu germ free farelerde azalmakta ve mikrobiyal kolonizasyonla yeniden oluşturulmaktadır. Buna ek olarak, bağırsak mikrobiyatası farelerde bağırsak homeostazını ve nöronal ağların sürdürülmesini düzenleyen enterik glial hücrelerin gelişimini düzenlemektedir. Bağırsak mikrobiyatasının kimyasal sinyalleşme ile enterik nöronların fonksiyonunu etkilediği, yetişkin farelerde aril hidrokarbon reseptörlerinin aktivasyonunun bağırsak motilitesini etkilediğinin gösterilmesiyle kanıtlanmıştır^{1,17,18}.

İmmün Sistem: Merkezi sinir sistemi ve bağırsak mikrobiyatası hem immün sistemi etkiler hem de ondan etkilenir. Bağırsak mikrobiyatası periferal immün sistemin gelişiminde ve işlevini düzenlemede çok önemli bir faktördür. Mikrobiyata aynı zamanda mikrogliaların ve beyindeki doğal immün hücrelerin sağlıklı gelişiminde, olgunlaşmasında ve aktivasyonunda da önemlidir. Son araştırmalar, mikrogliaların bağırsak mikrobiyatası tarafından üretilen faktörlere karşı duyarlı olduğunu göstermiştir^{1,19}.

Bağırsak mikrobiyatası ve beyin dolaşımdaki sitokinler aracılığıyla sistemik immün sistemle etkileşir. Sistemik immünitadaki değişiklikler, beyindeki immün sinyalleşmeyi değiştirir; depresyon, anksiyete ve otizm spektrum bozukluğu (OSB) gibi birçok nöropsikiyatrik hastalıkta gözlenen periferal inflamasyonu artırır. Sitokinler ve kemokinler, beyindeki immün hücrelerince de üretilebilir ya da kan beyin bariyerinden doğrudan geçerek merkezi sinir sistemine ulaşırlar¹.

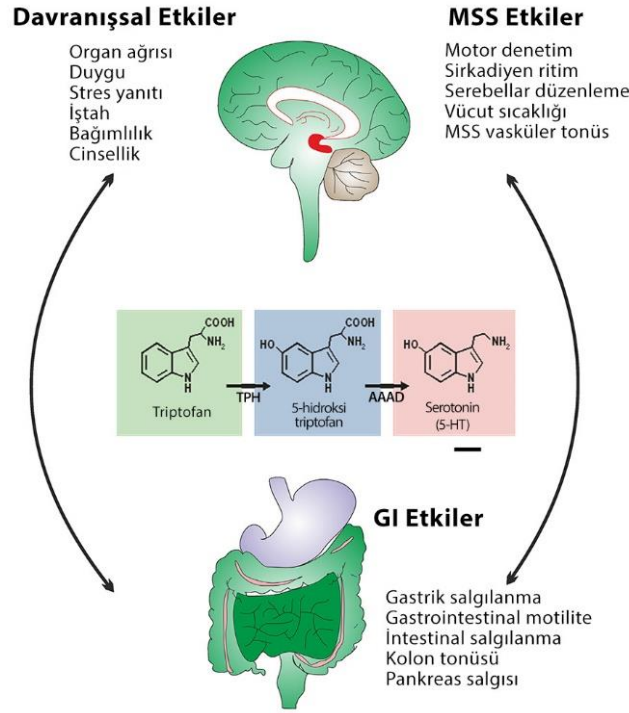
İnflamasyonun varlığı, intestinal epitel bariyer işlev kaybına neden olmaktadır. İşlev kaybı sonucu gelişen bağırsak geçirgenliğindeki artış, immün hücrelerinin ve somatik hücrelerinin aktivasyonuna yol açar. Aktivasyon, bağırsakta inflamasyonu tetikleyen patojenle ilişkili moleküler desen tanıma reseptörleri üzerinden gerçekleşir. *Enterobacteriaceae* gibi bağırsakta yaşayan bakterilerin hücre duvarındaki lipopolisakkarit, enterositler üzerindeki TLR-4'e bağlanır. Bu patojenle ilişkili moleküler desen tanıma, vagus yoluyla sinirsel iletimlere neden olur iken bağırsak immün hücreleri sitokinleri üretmek için uyarılır⁴. Buna bağlı üretilen uyarılar, sistemik ve intestinal immün hücreler üzerinden bağırsak-beyin ekseninde, beyin işlevlerini ve hastalıklarını hem etkilemekte hem de tetiklemektedir⁴.

Disbiyoz ile gelişen gastrointestinal inflamasyon metabolizması sonucu etkilenen immün sistem hücreleri IL-4, -10 ve IL-gama üretirler. Bu üretimle birlikte yukarıda bahsedilen süreçler ile oluşan bağırsak-beyin eksenindeki bozulmalar, bağırsak hareketliliğini ve sekresyonunu etkilemesi, visceral aşırı duyarlılığa neden olması yanında enteroendokrin ve immün sistemlerinde hücresel değişikliklere yol açmaktadır²⁰.

Hipotalamo-Pitiüter-Adrenal Eksen (HPAE): HPAE, enfeksiyonlar dahil olmak üzere psikolojik ve pek çok fiziksel stres faktörüne yanıt olarak çeşitli vücut süreçlerini düzenleyen ana nöroendokrin sistem olarak kabul edilir. Kortikotropin salıverici faktör ("corticotropin-releasing factor", CRF) HPAE'nin temel düzenleyici faktördür ve hipotalamusun paraventriküler nükleusundan salınıp adrenokortikotropin salgılatıcı hormonun ("adrenocorticotrophic hormone", ACTH) salınımını indükler. ACTH de sonuç olarak adrenal korteksten beynin stres ilişkili bölgelerindeki reseptörlere bağlanıp, transkripsiyonel düzenleme yapan glukokortikoid salınımını indükler.

Güncel veriler ışığında, HPAE ile bağırsak mikrobiyatası arasında çift yönlü bir iletişim olduğu kabul edilmektedir. Bağırsak mikrobiyatası ile nöroendokrin sistem arasındaki bu bağlantıya örnek olarak her iki sistemin de bozulduğu depresyon ve huzursuz bağırsak sendromu (HBS) verilebilmektedir. Çalışmalar hem HBS'de hem de depresyonda HPAE'nin artan aktivitesini göstermektedir. Ayrıca CRF ve reseptörlerinin, stres durumlarında bağırsak geçirgenliğindeki bozulmada önemli rol oynadığı ifade edilmektedir^{21,22}.

Metabolik Yollar: Bağırsak lümeninden türetilen nöroaktif maddeler bağırsak mukozasına nüfuz edebilir, kan yoluyla taşınabilir, kan-beyin bariyerini geçebilir ve MSS'yi etkileyebilir. Bağırsak mikrobiyatası, asetilkolin, katekolaminler, GABA, histamin, melatonin ve 5-hidroksitriptamin (5-HT, serotonin) gibi nöroaktif molekülleri sentezleme veya taklit etme yetenekleri aracılığıyla MSS işlevini etkileyebilir. Örneğin; vücuttaki toplamının %90'ı bağırsak bakterilerince triptofandan sentezlenen 5-HT, peristaltizmin düzenlenmesinde veya duyu modülasyonunda çok önemlidir²³. Bununla birlikte 5-HT stres yanıtı, bağımlılık gibi davranışsal; sirkadiyen ritim, serebellar düzenleme gibi MSS üzerine ve gastrik ya da pankreatik salgılanma gibi gastrointestinal etkilere sahiptir (Şekil 3)²⁴.



Şekil 3: Bağırsak-beyin eksenini ve serotonin metabolizması.

Beyin ve bağırsak arasındaki çift yönlü etkileşimde serotonin önemli bir rol oynamaktadır. Serotonin triptofandan triptofan hidroksilaz (TPH) ve aromatik amino asit dekarboksilaz etkisi sonucu oluşur. Bu tepkime hem bağırsaklarda hem de beyinde gerçekleşebilmektedir. MSS de ruh halinin düzenlenmesinde anahtar bir nörotransmitterdir. Bununla birlikte gastrointestinal motiliteyi ve bağırsak salgılarının düzenlenmesinde de rol oynar. Bağırsak beyin eksenindeki iletişimin bozulduğu birçok hastalıkta serotonin üretiminde değişiklikler gözlenmektedir²⁴.

Sonuç

Bağırsak mikrobiyatasının konak metabolizmasını birçok yönden etkilediği artık kabul edilen bir görüş haline gelmiştir. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyatası konak metabolizması üzerinde olumlu etkiler yaratırken, disbiyozis süreci ise çeşitli hastalıklara yol açabilmektedir. Her ne kadar bu çift yönlü iletişimin tüm detayları açıklığa kavuşturulmamış olsa da nörolojik hastalıklarda (Örnek, OSB) bağırsak mikrobiyatasının bileşimi de incelenmekte ve iyileştirilmeye çalışılarak terapötik destek sağlanmaktadır. Günümüzde bağırsakların ikinci beyin olarak kabul edilmesi görüşü de giderek yaygınlaşmakta ve bağırsak-beyin eksenini üzerindeki çalışmalar günden güne önem kazanmaktadır.

Kaynaklar

1. Morais LH, Schreiber 4th HL, Mazmanian SK, The gut microbiota-brain axis in behaviour and brain disorders, Nature Reviews: Microbiology, 2020, doi: 10.1038/s41579-020-00460-0.

2. Martin CR and Mayer EA, Gut-brains axis and behaviour, Nestle Nutr Inst Workshop Ser, 2018-1, doi: 10.1159%2F000461732.
3. Grenham S et al. Brain-gut-microbiome communication in health and disease, *ront. Physiol.*, 2011, doi.org/10.3389/fphys.2011.00094.
4. Sherman MP, Zaghoulani H and Niklas V, Gut microbiota, the immune system, and diet influence the neonatal gut-brain axis, *Nature: Pediatric Research*, 2014, doi:10.1038/pr.2014.161.
5. Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J et al. The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota, *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2017, 81:4.
6. Thursby E and Juge N, Introduction to the human gut microbiota, 2017, *Biochemical Journal*, 474:1823-1836, doi: 10.1042/BCJ20160510.
7. Tremaroli V and Backhed F, Functional interactions between the microbiota and host metabolism, 2012, *Nature*, doi:10.1038/nature11552.
8. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunger MK et al. The microbiome and butyrate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon, 2011, *Cell Metabolism*, 13(5):517-526, doi:10.1016/j.cmet.2011.02.018.
9. Dalile B, Oudenhove LV, Vervliet B and Verbeke K, The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication, 2019, *Nature Reviews: Gastroenterology and hepatology*, doi:10.1038/s41575-019-0157-3.
10. Watanabe M, Houten SM, Mataka C, Christoffolete MA, Kim BW, Sato H et al, Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation, 2006, *Nature*, 436, doi: 10.1038/nature04330.
11. İlhan N, Gut Microbiota and metabolism, *International Journal of Medical Biochemistry*, 2018;1(3):115-28, doi: 10.14744/ijmb.2018.92400.
12. Schoeler M and Ceasar R, Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism, 2019, *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 20:461-472, doi: 10.1007/s11154-019-09512-0.
13. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott A, Thiele I et al., Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components, 2018, *European Journal of Nutrition*, 57:1-24, doi: 10.1007/s00394-017-1445-8.
14. Ramakrishna BS, Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism, 2013, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, doi: 10.1111/jgh.12294.
15. Li Q and Zhou JM, The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder, 2016, *Neuroscience* 324: 131-139, doi:10.1016/j.neuroscience. 2016.03.013.
16. Dinan TG and Cryan JF, The microbiome-gut-brain axis in health and disease, 2016, *Gastroenterol Clin N Am*, doi:10.1016/j.gtc.2016.09.007.
17. Fälling C, Dinan TG and Cryan JF, Gut microbe to brain signaling: what happens in vagus, 2019, *Cell Press, Neuron*, doi: 10.1016/j.neuron.2019.02.008.
18. Cryan JF and Dinan TG, Mind-altering microorganisms: the impact of gut microbes on brain and behaviour, 2012, *Nature Reviews Neuroscience*, doi: 10.1038/nrn3346.
19. Abdel-Haq R, Schlachetzki JCM, Glass CK and Mazmanian SK, Microbiome-microglia connections via the gut-brain axis, 2018, *Journal of Experimental Medicine*, doi: 10.1084/jem.20180794.
20. Appleton Jeremy, The gut-brain axis: influence of microbiota on mood and mental health, *Integrative Medicine*, 2018;17:28-32.
21. Farzi A, Fröhlich EE and Holzer P, Gut microbiota and the neuroendocrine system, *Neurotherapeutics*, 2018;15:5-22, doi:10.1007/s13311-017-0600-5.
22. Jelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G and Hyland NP, Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders, 2015, *Neuroscience*, doi: 10.3389/fncel.2015.00392.
23. Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P and Theoharides TC, Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation, 2015, *Clinical Therapeutics*, doi: 10.1016/j.clinthera.2015.04.002.
24. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF, Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis, 2015, *Behavioural Brain Research*, 277:32-48, doi: 10.1016/j.bbr.2014.07.027.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Ümmühan Fulden Aydın

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı,

Adana, Turkey

e-mail: bozkayfulden@gmail.com, fbozkaya@cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 06.04.2021

Kabul tarihi/Accepted: 06.05.2021