



Beyin-Bağırsak-Mikrobiyota Ekseni: Genel Bakış

Mehmet EKİCİ¹, Hacer BAŞ-EKİCİ²

¹Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı, Sivas/TÜRKİYE

²Selçuk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Konya/TÜRKİYE

◆ Geliş Tarihi/Received: 25.04.2021

◆ Kabul Tarihi/Accepted: 24.05.2021

◆ Yayın Tarihi/Published: 30.06.2021

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:

Ekici M, Baş-Ekici H. Beyin-Bağırsak-Mikrobiyota Ekseni:Genel Bakış. Bozok Vet Sci (2021) 2, (1):16-22.

Özet: Bağırsak-beyin ekseni, bağırsak sistemi ile merkezi sinir sistemi arasında duygusal ve bilişsel beyin bölgeleri ile periferik bağırsak fonksiyonlarını etkileyen biyokimyasal çift yönlü bir iletişim ağıdır. Bağırsak, mikrobiyota ve beyin arasındaki bu çift yönlü iletişim, endokrin, immün-humoral bağlantılar ve metabolitlerle sağlanır. Bağırsak mikrobiyotası poliaminler, nöropeptid benzeri bileşikler, nörotransmitterler ve nöromodülatör maddeler üretme yeteneğine sahiptir. Öncelikle bu metabolitler ve maddeler mikrobiyota-bağırsak etkileşim alanına yol açar ve beyin-bağırsak-mikrobiyota eksenini oluşturur. Beyin, sağlıklı bir enterik sistem ve sürdürülebilir dengeli bir mikrobiyota popülasyonu düzenleyicisidir. Benzer şekilde, enterik sistem ve mikrobiyota, normal merkezi sinir sistemi işleyişini düzenler ve tüm organizmanın homeokinesisini sürdürmek için merkezi sinir sistemi ile etkileşime girer. Ayrıca araştırmalar bağırsak mikrobiyotasının iltihaplı bağırsak hastalığından kansere ve şizofreniye kadar birçok fizyopatolojik süreçte önemli roller oynadığını da ortaya koymaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının basit manipülasyonlarının, birçok karmaşık bağırsak ve merkezi sinir sistemi hastalığı için yeni tedavi yöntemlerine ilişkin bilgiler sağlayabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak; beyin-bağırsak-mikrobiyota ekseninin organizmanın homeokinesisinin sürdürülmesinde çok önemli olduğu ve bu eksenindeki bozuklukların bazı hastalıkların oluşmasında kritik rol oynadığı açıktır. Bu derlemede beyin-bağırsak-mikrobiyota arasında iyi bilinen fizyolojik ve fizyopatolojik etkileşimlerin özetlenerek açıklanması amaçlandı.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak Mikrobiyotası, Beyin-Bağırsak Ekseni, Enterik Sistem, Merkezi Sinir Sistemi

Brain-Gut-Microbiota Axis: An Overview

Abstract: The gut-brain axis is a biochemical bidirectional communication network between the intestinal system and the central nervous system, affecting emotional and cognitive brain regions and peripheral bowel functions. The brain is provided by endocrine, immune, humoral connections, and metabolites in this bidirectional communication between the gut and microbiota. The intestinal microbiota can produce polyamines, neuropeptide-like compounds, neurotransmitters, and neuromodulatory substances. First, these metabolites and substances lead to the microbiota-gut interaction area and form the brain-gut-microbiota axis. Similarly, the enteric system and microbiota interact with the central nervous system to maintain normal central nervous system functioning and homeostasis of organismus totale. In addition, studies reveal that the intestinal microbiota plays an important role in many physiopathological processes, from inflammatory bowel disease to cancer and schizophrenia. Simple manipulations of the gut microbiota can provide information on new treatment methods for many complex intestinal and central nervous system diseases. As a result; It is clear that the brain-gut-microbiota axis is critical in maintaining the homeostasis of the organism and disorders in this axis play a critical role in the development of some diseases. This review, it is aimed to summarize and explain well-known physiological and physiopathological interactions between brain-gut-microbiota.

Keywords: Central Nervous System, Enteric System, Gut-Brain Axis, Intestinal Microbiota

1.Giriş

Son yıllarda bağırsak mikrobiyotası ile nörolojik hastalıklar arasındaki ilişki üzerine giderek artan bir ilgi vardır. Bu çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının çeşitli fizyolojik ve fizyopatolojik süreçleri düzenlemede oldukça etkin bir role sahip olduğunu, beyin ve bağırsak arasındaki iki yönlü bir etkileşimin varlığını ve bunun homeokinezisin sürdürülmesi için esansiyel olduğunu ortaya koymaktadır. Bağırsak-beyin ekseni olarak tanımlanan bu iletişim iki yönlü kompleks bir iletişim sistemi olarak tanımlanır. Bu iletişim sistemi merkezi sinir sistemi (MSS) ve gastrointestinal yol arasında homeokinezisin sürdürülmesi için önemli rollere sahiptir (1).

Bilim insanları beyin ve bağırsak arasındaki ilişkiyi 100 yılı aşkın bir süre önce tanımlamış ve kişide ruh hali değiştiğinde gastrik sekresyonun da değiştiğini bildirmişlerdir. Ayrıca, 1900'lü yılların sonlarına doğru stres biyolojisi ve onun insan sağlığı üzerine etkileri ile bağırsak fonksiyonları arasındaki ilişkiler incelenmiştir. Bazı fizyologlar, psikiyatristler ve psikologlar 19. yüzyılın başlarından 20. yüzyılın başlarına kadar bu bağlantıya eleştirel olarak bakmışlardır ve beyinden bağırsağa ve bağırsaktan beyine iki yönlü bir ilişkiyi varsaymışlardır. Daha sonraki çalışmalar bu etkileşimin nöronal, immunolojik ve hormonal mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiğini göstermiştir (2).

Sonuç olarak beyin-bağırsak ekseninin bağırsağın ve beynin fizyolojik fonksiyonlarını düzenlemede önemli olduğu ve bağırsak beyin eksenini arasındaki bozuklukların bazı hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olduğu açıklanmıştır. Bu derlemede mikrobiyota, bağırsak ve beyin arasındaki iyi bilinen fizyolojik ve fizyopatolojik etkileşimlerin açıklanması amaçlandı.

2. Gastrointestinal mikrobiyota

Her insanın gastrointestinal sisteminde yaklaşık 10^{13-14} kadar mikroorganizma yaşar ve bu popülasyonun bir insan vücudundaki hücre sayısının 10 katı kadar hücreye ve toplam gen sayısından yaklaşık 150 kat daha fazla gene sahip olduğu düşünülür. Genellikle bir yetişkin mikrobiyomunda 1000'den fazla tür mikroorganizma (4) ve 7000'den fazla soyun olduğu kabul edilir. Bakterilerin baskın olduğu bu çevre, çoğunlukla anaerobik bakterileri, virüsleri, protozoaları, mantarları, mayaları, planktonları ve arkeleri içerir (5). Memeli bağırsağında yaşayan kompleks bir mikroorganizma topluluğuna mikrobiyota denir. Bağırsak mikrobiyomu terimi mikrobiyota bileşenlerini, bakteri genlerini, proteinlerini ve değişen miktarlarda metabolitlerini tanımlamada kullanılır (3). Neredeyse 100 trilyon mikro-organizmayı içeren insan bağırsak mikrobiyomunun %90'ını Bacteroidetes, Firmicutes ve Actinobacter oluşturur. Bağırsak mikrobiyotası doğrudan ve metabolitleri aracılığı ile konak organizmaya etki etmesi sebebiyle sıklıkla "unutulan organ" olarak adlandırılır (6).

İnsan gastrointestinal kanalında mideden ince bağırsak ve kolona doğru mikrobiyotanın miktar ve çeşitliliği giderek artar. Yukarı gastrointestinal kanal olarak adlandırılan mide, duodenum, jejunum ve ileumun proksimalinde sindirilen her mililitre içerikte yaklaşık 10^4 'ten az bakteriyel konsantrasyon gözlemlenmiş ve buralardaki bakterilerin çoğunun kaynağının gıda aracılığı olduğu görülmüştür. İnce bağırsağın sonlarına doğru mikrobiyal konsantrasyon giderek artar ve her gramında 10^7 ile 10^8 arasında hücre içerir. Dışkının her gramında da 10^{11-12} konsantrasyonda bakteri içermesi de kalın bağırsaklardaki mikroorganizma varlığını göstermektedir. Sağlıklı yetişkinlerde bağırsak mikrobiyotası geçici mikroorganizma popülasyonu tarafından çevrelenen yerleşik kolonize olan mikroorganizmalardan oluşur (7).

İntestinal mikrobiyotanın bağırsak homeokinezisini sürdürmek için sindirim, vitamin ve hormon üretimi, mikrobiyal kolonizasyonu koruma, konak için faydalı mikrobiyota metabolitleri üretme gibi önemli görevleri vardır. Ayrıca mikrobiyota bağırsağın normal gelişmesine katkı sağlar. Deneysel bilgiler memeli kanında dolaşan önemli metabolitlerin kaynağını intestinal mikrobiyal yığından aldığını göstermiştir (8). Bağırsak mikrobiyotasının varlığı, yokluğu ve mikrobiyota popülasyonundaki değişiklikler beyin metabolit profilini etkiler. Genelde

bağırsak mikrobiyotasının üç önemli fonksiyonu olduğu düşünülür. Birincisi, antimikrobiyal ürünleri üreterek patojen kolonizasyonunu önler. İkincisi, intestinal epitelyal bariyeri kuvvetlendirir ve sekretorik immunglobulin A (sIgA) bakterilerin dokuya penetrasyonunu önler. Üçüncüsü ise, sindirilemeyen diyet bileşiklerini metabolize ederek besin absorpsiyonunu kolaylaştırır. Bağırsak mikrobiyotası bağırsak immün sistemini, endokrin sistemini, bağırsak motilitesini ve metabolizmasını düzenler. Bu nedenle bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklik fizyopatolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir (9). Normal bağırsak mikrobiyotası metabolik süreçleri, villus ve mikrovillusların gelişimini, mukozal yüzeyde homeokinezisin sürdürülmesini, sIgA üretimini, bağırsak ilişkili lenfoid doku gelişimini ve epitelyal bariyerin korunmasını ve sürdürülmesini etkiler (16). İntestinal mikrobiyota kolonik kan akımını artırır ve konak sağlığının sürdürülmesinde önemlidir. Çok sayıda bakteri türü memeli gastrointestinal kanalda konak hücresiyle sürekli etkileşim halindedir (1). İntestinal mikrobiyota kompozisyonu patojen mikropların intestinal epitelyuma kolonizasyonunun önlenmesinde, epitelyal hücre yapılarının düzenlenmesinin yanı sıra mukozal bariyerin kuvvetlenmesinde de önemli bir rol oynar. İntestinal mikrobiyotanın intestinal bariyeri ve beyin-bağırsak eksenini etkilediği gözlenmiştir (17).

Disbiyozis bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda ve metabolik aktivitesinde kalitatif ve kantitatif değişiklikler olarak tanımlanır. Disbiyozis periferik ve sentral sinir sistemi fonksiyonlarını azaltır, beyin sinyalizasyonunda ve davranışta değişikliklere neden olur (2). Bununla birlikte Hassas Bağırsak Sendromu (IBS), Yangısal Bağırsak Hastalığı (IBD) ve kolorektal kanseri içeren birçok hastalığın etiolojisinde rol oynar (13-15).

Enfeksiyon, hastalık, diyet, antibiyotik ve genetik faktörler gibi birçok faktör mikrobiyotayı değiştirebilir. Besinler mikrobiyotanın şekillenmesinde önemli unsurdur. Diyet değişikliği bağırsak mikrobiyotasının gen zenginliğini etkileyebilir. Daha fazla lif içeren diyet formülü mikrobiyal zenginliği artırabilir (10). Geniş spektrumlu antibiyotiklerin de mikrobiyomun biyoçeşitliliğini azaltarak ve kolonizasyonu geçiktirerek mikrobiyotayı bozduğu bilinir. Bozulan bağırsak mikrobiyotası antibiyotik tedavisinden sonra zamanla tekrar eski haline dönebilir (11). Yüksek yağ ve düşük karbonhidrat oranı içeren batılı ülke diyetlerinde normal bağırsak florasının bir parçası olan Bifidobacteri seviyesinde azalış, intestinal permabilite ve kan lipopolisakkarit (LPS) seviyelerinde artış gözlemlendiği belirtilmiştir. Hayvan deneylerinde yaklaşık %72 yağlı diyetin verilmesi kanın LPS konsantrasyonunu 2,7 kat artırdığı görülürken, %40 yağlı diyetle beslemede kan LPS miktarının 1,4 kat arttığı gözlemlenmiştir (12).

3.İntestinal mikrobiyota ve nöronal iletişim

Beyin bağırsak mikrobiyota iletişim sistemi nöronal, hormonal ve immünolojik olarak sağlanır ve beyin-bağırsak homeokinezisinin sağlanmasında kritik rol oynar (18). Genel olarak beyin-bağırsak-enterik mikrobiyota eksenini merkezi sinir sistemini, nöroendokrin ve nöroimmun sistemleri, otonomik sinir sisteminin sempatik ve parasempatik kollarını, enterik sinir sistemini, hipotalamo-hipofizer-adrenal eksenini ve intestinal mikrobiyotayı kapsamaktadır. İletişim, salınan nöropeptidler, nörohormonlar, nörotransmitterler, kemokinler, sitokinler büyüme faktörleri ve diğer düzenleyici moleküller tarafından yürütülür. Konak kaynaklı nörokimyasal sinyaller ve nöroendokrin hormonlar mikrobiyotanın kompozisyonunu değiştirebilir (19). Beyin-bağırsak etkileşimini izlemek için bağırsak mikrobiyotasına antibiyotik uygulama, fekal mikrobiyota nakli (20, 21) ve germ-free hayvan modelleri kullanılmıştır. Mikrobiyal ürünler, mukozal hücrelerden salınan sitokinler, vagal siniri de içeren afferent sinir yolları, bağırsak hücrelerinden salınan serotonin gibi bağırsak hormonları beyin-bağırsak etkileşimini sağlayan faktörlerden bazılarıdır. Bağırsak mikrobiyotası nöropeptid benzeri bileşikler ve çok sayıda nörotransmitter ve nöromodülatör maddeleri üretebilme yeteneğindedir (3). Mikrobiyota, üretilen ve salınan nöroaktif maddelerden başka sinir sisteminde nörotransmitterlerin senteziyle ilişkili metabolitleri değiştirebilir. Enterik mikrobiyota konakla epitelyal hücreler, reseptör aracılı sinyaller ve lamina propriyadaki hücrelerin stimülasyonu aracılığıyla iletişime geçebilir. Birçok bulgu bağırsak bakterileri tarafından üretilen nörokimyasalların insanlarda ve hayvan modellerinde davranışları etkilediğini göstermektedir (21, 22). Bunun yanında besinler histamin gibi nörokimyasal maddeler içerebilir ve mikrobiyotanın fonksiyonel yeteneğinde kritik rol oynayabilir. Histamin konsantrasyonu yüksek yiyeceklerin tüketimi sonucunda baş ağrısı, kusma ve hipertansiyon görülebilmektedir (23).

Gastrointestinal sistem diğer tüm periferik organlardan farklı olarak bir iç sinir sistemi olan enterik sinir sistemi (ENS)'ne sahiptir. ENS büyük bir sinir ağıdır ve ikinci beyin olarak adlandırılır. Bağırsak fizyolojisi ENS ve MSS tarafından düzenlenir. ENS motilite, absorpsiyon, sekresyon ve visseral duyarlılığı algılayan ve yöneten duyu nöronları, internöronları ve motor nöronları içerir. ENS ile otonom sinir sistemi adrenalin, noradrenalin ve asetilkolin gibi nörotransmitterlerin yanı sıra bağırsağı innerve eden afferent ve efferent nöronlar aracılığıyla etkileşim halindedir (24). ENS ve MSS arasındaki iletişim vagus siniri, pelvik sinirleri ve sempatik yollarla sağlanır. MSS midenin durumunu izlemede büyük bir role sahiptir ve vago-vagal reflekslerle kontraktil aktiviteyi ve asit sekresyonunu kontrol eder. Buna karşın ENS ince bağırsak ve kolonda kas aktivitesini, transmukozal sıvı akışını, lokal kan dolaşımını ve diğer fonksiyonları kontrol eder. İnce bağırsak ve kalın bağırsakta

MSS'nin esas rolü olan defekasyon hariç, motilite temelde ENS aracılığıyla kontrol edilir. Gastrointestinal fonksiyonlar MSS etkisi yokluğunda sürdürülür ancak ENS kontrolü kaybolursa içeriği itici kuvvet kaybolur ve yaşam tehlikeye girer (25, 47).

MSS'de 3 önemli bölge gastrointestinal yolla ilişkilidir. Bunlar beyin kökünde vagus siniri aracılığıyla, torakalumbur spinal kordda spinal afferent ve sempatik afferent yollarla ve lumbosakral spinal kordda pelvik afferent ve efferent sinir aracılığıyla sağlanır. Vagal afferentler mekanoreseptif ve kemoreseptif bilgiyi özafagus, mide ve bağırsaktan MSS'ye taşırlar, ancak ağrıyı iletmezler. Torakalumbur ve lumbosakral afferentler bağırsak orjinli ağrıları algırlar. Vagal nöronlar gastrik motiliteyi, asit sekresyonunu ve ENS'deki sinapslarda hormon salınımını kontrol ederler. Sonuçta gastrointestinal yol beyin kökü, spinal kord ve sempatik gangliyonlardaki entegre merkezler tarafından kontrol edilir.

Vücutta 20'den fazla farklı tipi bulunan enteroendokrin hücrelerle gastrointestinal sistem vücuttaki en büyük endokrin organı şekillendirir (25). Bu hücreler ENS ağı aracılığıyla sindirimsel aktiviteler ile birlikte vagal afferentlerde endokrin ve parakrin sinyallerin düzenlenmesine karışır. Bağırsak hormonları enteroendokrin hücrelerden salınır ve bağırsak mikrobiyotası tarafından düzenlenir. Oreksin, galanin, ghrelin, gastrin ve leptin gibi bağırsak peptidleri beslenme davranışlarını, enerji homeokinezisini, sirkadiyan ritmi, seksüel davranış, farkındalığı ve anksiyeteyi düzenler (26). P maddesi, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), nöropeptid Y (NPY), vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) ve somatostatin gibi nöropeptidler ve kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF)'ün beyin-bağırsak iletişiminde iki yönlü önemli rol oynadığı düşünülmektedir. NPY mikrobiyota beyin-bağırsak ekseninde motilite, sekresyon ve kan akışı gibi bağırsak fonksiyonlarını değiştirmek, immun sistem aktivitesini düzenlemek, davranış bozukluğunu önlemek, beyin kökü ve spinal korda nosiseptif taşınmayı inhibe etmek, beyin bağırsak eksenini stresin etkisinden korumak, anksiyete ve ruh halinin düzenlenmesinde rol oynamak gibi önemli etkilere sahiptir (27). Ghrelin, peptid YY (PYY), glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve glukagon benzeri peptid-2 (GLP-2) gibi bağırsak hormonları beslenme ve enerji dengesinden başka emosyonel etkili davranış üzerinde de etkilidir. Üst gastrointestinal yoldan salınan ghrelin açlık durumlarında hem anksiyete benzeri hem de depresyon benzeri davranışları azaltır (28). GLP-1 anksiyete benzeri davranışları artırırken (29) GLP-2'nin depresyon benzeri davranışları hafiflettiği görülmüştür (30). Norepinefrin ve dopamin gibi kateşolaminler bağırsak motilitesi, bilinç ve ruh hali gibi vücut fonksiyonlarını düzenleyen sentral ve periferik sinir sisteminin nörotransmitterleridir (31). Kateşolaminlerin ayrıca bağırsak bakteri krallığının önemli bir sinyal molekülü olabileceğini ortaya koyan kanıtlar

vardır. İleum, sekum ve kolon lümeninde serbest norepinefrin ve dopaminin varlığı tespit edilmiştir. Norepinefrin birkaç tür enterik patojenlerin çoğalmasını tetikleyebilir (32) ve *Campylobacter jejuni*'nin patojenite özelliklerini artırır (33). Lümeninde bulunan *Escherichia coli* ve *Lactobacillus* ailesinin bazı üyeleri glutamik asidi Gama-Aminobütrik asit (GABA)'ya dönüştürebilir (34,35). Yerleşik mikrobiyota tarafından üretilen lokal GABA bağırsak bakterileri arasındaki sinyal sisteminde önemli bir rol oynayabilir ancak şu ana kadar direkt bir kanıt bulunamamıştır (22).

Güncel değerlendirmeler nöropeptidlerin mikrobiyota-beyin-bağırsak ekseninde önemli bilgi taşıyıcıları ile bilgiyi bağırsaktan beyine taşıdığını göstermektedir. Bunlar vagal ve spinal afferent nöronlar, sitokinler gibi immun araçlar ve bağırsak mikrobiyotasından köken alan moleküllerdir (36). Bağırsak-beyin eksenini, bağırsak ve beyin arasındaki iletişim için önemli bilgiler taşır (9,18). Nöronal mesajlar; vagal ve spinal afferent nöronlar aracılığıyla taşınır. İmmun mesajlar; sitokinler tarafından taşınır. Endokrin mesajlar; bağırsak hormonları ve direkt olarak beyine kan dolaşımı ile ulaşabilen ve diğer üç taşıma yolağıyla etkileşim halinde olan mikrobiyal faktörler tarafından taşınır (18).

Beynin mikrobiyomu değiştirebileceği yönünde çalışmalar da vardır. Lamina propriyadaki hücrelerden bağırsak lümenine sinyal molekülleri salınır. Buradaki hücreler MSS kontrolü altında gastrointestinal motiliteyi, sekresyonu ve intestinal permeabiliteyi değiştirebilir (1). Depresyon ve Alzheimer gibi nörolojik hastalıkların etiolojisinde bağırsak permeabilitesi artışı rol oynayabilir (37).

Serotonin beyin-bağırsak ekseninin anahtar bir nörotransmitter maddesidir. Periferik 5-hidroksitriptamin (5-HT) gastrointestinal fonksiyonları düzenleme, bağırsak motilitesi ve ağrı algısına karşırken (38), beyinde ruh hali ve algının düzenlenmesinde de önemli rol oynar. Farklı serotonerjik reseptör alt tipleri MSS'de (40), enterik nöronlarda (41), gastrointestinal düz kaslarda (42) ve sekretorik epitelyal hücrelerinde (43) bulunur ve serotonin taşınmasındaki değişiklikler gastrointestinal patolojik belirtilerin ve bazı psikiyatrik hastalıkların altında yatan sebep olabilir (39). Plazma 5-HT konsantrasyonunun enterokromaffin hücrelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (44).

4.İntestinal mikrobiyota ve immun sistem

İmmun sistem beyin gelişiminde önemli etkilere sahiptir. Vücuttaki immun hücrelerin büyük bir çoğunluğu gastrointestinal sisteme yerleşmiştir. Beyin ve bağırsak arasında hassas dengenin sürdürülmesinde önemli bir rol oynar (48, 52).

Enterositler doğal immun reseptörleri sunar ve birkaç sitokin ve kemokin salınımında rol oynar (45). Sitokinler ve

bağırsak hormonları vagal afferent nöronları etkileyebilir ve bu yolla beyine mesaj gönderebilir. İntestinal mikrobiyota kompozisyonundaki değişiklik gastrointestinal immun aktivasyona neden olan önemli bir faktördür (46).

Enfeksiyon ya da stres durumlarında epitelyal bariyer bütünlüğü bozulur ve sızıntılı hal alır. Patojenik bakteriler mukozadan immun hücrelerin ve ENS uzantılarının olduğu alana geçer (47). Sızıntılı bağırsak denilen bu olayda MSS ve periferde proinflamatuvar mediyatörlerin üretiminde artış ile birlikte immun yanıtı neden olur. Sızıntılı bağırsak, gastrointestinal fonksiyon bozukluğu ve psikiyatrik hastalıklar ile ilişkili olabilmektedir (48). Proinflamatuvar sitokinlerin akut uygulanmasının depresif davranışlara ve yorgunluğa neden olduğu bulunmuştur (50). Ancak, sitokinlerin beyini etkileyebileceği mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. Sitokinler direkt olarak primer afferent nöronları ve vagus siniri ya da sirküventriküler organlar aracılığıyla beyini etkileyebilir (49). Ayrıca, sistemik yangısal sitokinler MSS'de mikrogliaların aktivasyonu ile yangısal sitokinlerin üretimini sağlayabilirler ve davranışsal değişikliklere neden olabilir (50).

Mast hücreleri ve ENS iplikçikleri arasındaki anatomik bağlantının insan gastrointestinal sisteminde yangı varlığında arttığı gözlenmiştir. Mast hücre-ENS etkileşimi MSS ve bağırsak arasındaki iki yönlü iletişime fiziko-kimyasal substratlar sağlar. Çok sayıda sitokinleri ve kemokinleri içeren mast hücre ürünleri sempatik spinal primer afferent nöronlar üzerindeki terminalleri aktive edebilir (51). Vazoaktif intestinal peptidler intestinal bariyer fonksiyonunu sıkı bağlantı proteini olan Zonula occludens 1 (ZO-1)'e direkt etki ile düzenlediği belirtilmiştir (53). P maddesi gibi bazı nöropeptidler; makrofaj ve eozinofillerden proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu, doğal öldürücü hücrelerin aktivasyon ve stimülasyonunun artmasını ve lökositlerden kemokinlerin salınımının aktive edilmesini sağlayarak immun yanıtı katkıda bulunur. Bu durum mast hücrelerinden vazoaktif mediyatörlerin salınımına neden olarak klor sekresyonunu, intestinal permeabiliteyi, yangısal alanda vasküler sızıntı ve ödemi, yangının ve motilitenin düzenlenmesine katkı sağlarlar (53). Letarji, depresyon, anksiyete, iştah kaybı, uykusuzluk, hiperaljezi gibi davranışsal değişikliklere proinflamatuvar sitokinler, özellikle de interlökin-1 β (IL-1 β) ve tümör nekroz faktör (TNF) aracılık etmektedir (54). Başka bir hastalığı olmayan depresyonlu hastalarda TNF ve C-reaktif protein gibi yangısal mediyatörlerin düzeyinin depresif olmayan hastalardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir (55).

Diğer taraftan Serotoninde immun cevapları düzenleyebilir ve sonuçta intestinal yangısal olayları etkileyebilir. Birkaç 5-HT reseptörünün immunomodulatör rol üstlendiği görülmüştür. Gastrointestinal 5-HT içeriği ve enterokromaffin hücre popülasyonunda değişiklikler Crohn hastalığı ve ülseratif kolitis ile ilişkilendirilmiştir (56).

5.İntestinal mikrobiyota ve stres

Strese karşı cevapta otonomik, endokrin ve immün sistemler homeokinezisi sağlamak için birlikte çalışırlar. Stres sırasında aktive olan ana sistem otonomik sinir sisteminin sempatik bölümünün bir parçası olan sempato-adrenomedullar ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) eksenidir. HPA eksenin stresle aktivasyonu hipotalamusun paraventriküler nükleusundaki parvoselüler nöronları harekete geçirerek kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) sekresyonunu sağlar. CRF anterior hipofizde kortikotropin (ACTH) salgılatır (57). ACTH sistemik dolaşıma salındığında adrenal korteksi aktive ederek kortizol ve kortikosteron sekresyonuna neden olur. HPA eksenin aktivitesi bağırsak mikrobiyotası ile davranış düzenlenmesi ve gelişmesinde rol oynar (58,59).

6.Beyin-bağırsak-mikrobiyota eksenini ve probiyotiklerin rolü

Literatürde bağırsak bakterileri tarafından üretilen nörokimyasalların insanlarda ve hayvan modellerinde davranışı etkilediği gösterilmiştir (21,22,60). İntestinal probiyotik bakteriler davranış ve beyin kimyasını yangısal durum yokluğunda bile değiştirebilir (20). Probiyotik uygulama çalışmalarında mikrobiyotanın anksiyete benzeri davranışlardaki rolüne ağırlık verilmiş olup *Lactobacillus helveticus* R0052 ve *Bifidobacterium longum* R0175 kombinasyonunun sıçanlarda anksiyolitik benzeri aktivite gösterdiği bulunmuştur (60).

IBS, IBD ya da stres durumlarında probiyotiklerin intestinal bariyer hasarını önlediği görülmüştür. IBS hastalarına *Bifidobacterium infantis* 35624 uygulaması hastada semptomatik bir rahatlama oluşturmaktadır. *Lactobacillus reuteri*'nin sıçanlarda dekstran sodyum sülfat (DSS) ile oluşturulan kolitisi bağırsaktan mezenterik lenf nodüllerine bakteriyel geçişi azaltarak iyileştirdiği bulunmuştur (61). *Bifidobacterium*'un DSS kolitisi modelinde anksiyete benzeri davranışları normale döndürdüğü gözlemlenmiştir (20).

7.Sonuç

Karmaşık bir iletişim ağı olan beyin-bağırsak-mikrobiyota ekseninin fizyolojik mekanizmalarının anlaşılması günümüzde yaygın olan IBS, kolitisi, Crohn hastalığı ve kolon kanseri gibi gastrointestinal hastalıkların patogenezinin anlaşılmasında önemli rol oynayacaktır. Ayrıca, bu hastalıkların tedavisine yeni bakış açısı kazanılmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nature reviews Gastroenterology & Hepatology* 2009; 6: 306. doi:10.1038/nrgastro.2009.35.

2. Bercik P, Denou E, Collins J, Jackson W, Lu J, et al. The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice. *Gastroenterology* 2011a; 141: 599-609. doi:10.1053/j.gastro.2011.04.052.
3. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience* 2012; 13: 701-712. doi:10.1038/nrn3346.
4. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65. doi:10.1038/nature08821.
5. Xu J, Mahowald MA, Ley RE, Lozupone CA, Hamady M, et al. Evolution of symbiotic bacteria in the distal human intestine. *PLoS Biology* 2007; 5: e156. doi:10.1371/journal.pbio.0050156.
6. O'Hara AM, Shanahan F. The gut flora as a forgotten organ. *EMBO reports* 2006; 7: 688-693. doi: 10.1038/sj.embor.7400731.
7. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut* 2008; 57: 1605-1615. doi:10.1136/gut.2007.133603.
8. Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2009; 106: 3698-3703. doi:10.1073/pnas.0812874106.
9. Collins SM, Denou E, Verdu EF, Bercik P. The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver* 2009; 41: 850-853. doi:10.1016/j.dld.2009.07.023.
10. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013; 500: 585-588. doi:10.1038/nature12480.
11. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14: 2650-2661. doi:10.3748/wjg.14.2650.
12. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007; 56: 1761-72. doi: 10.2337/db06-1491.
13. Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nature reviews. Gastroenterology & Hepatology* 2012; 9: 599-608. doi:10.1038/nrgastro.2012.152.
14. Talley NJ, Fodor AA. Bugs, stool, and the irritable bowel syndrome: too much is as bad as too little? *Gastroenterology* 2011; 141: 1555-1559. doi:10.1053/j.gastro.2011.09.019.
15. Zhu Q, Gao R, Wu W, Qin H. The role of gut microbiota in the pathogenesis of colorectal cancer. *Tumour biology : The journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine* 2013; 34: 1285-1300. doi:10.1007/s13277-013-0684-4.

16. Galdeano CM, de Moreno de LeBlanc A, Vinderola G, Bibas Bonet ME, et al. Proposed model: mechanisms of immunomodulation induced by probiotic bacteria. *Clinical and Vaccine Immunology* 2007;14: 485-492. doi:10.1128/CVI.00406-06.
17. Lyte M. Microbial endocrinology and nutrition: a perspective on new mechanisms by which diet can influence gut-to-brain communication. *Pharma Nutrition* 2013; 1: 35-39. doi:10.1016/j.phanu.2012.11.002.
18. Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology* 2012; 10: 735-742. doi:10.1038/nrmicro2876.
19. Lyte M, Erickson AK, Arulanandam BP, Frank CD, Crawford MA, et al. Norepinephrine-induced expression of the K99 pilus adhesin of enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1997; 232: 682-686. doi:10.1006/bbrc.1997.6356.
20. Bercik P, Park AJ, Sinclair D, Khoshdel A, Lu J, et al. The anxiolytic effect of *Bifidobacterium longum* NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication. *Neurogastroenterology and Motility* 2011; 23: 1132-1139. doi:10.1111/j.1365-2982.2011.01796.x.
21. Collins SM, Kassam Z, Bercik P. The adoptive transfer of behavioral phenotype via the intestinal microbiota: experimental evidence and clinical implications. *Current Opinion in Microbiology* 2013; 16: 240-245. doi:10.1016/j.mib.2013.06.004.
22. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108: 16050-16055. doi:10.1073/pnas.1102999108.
23. Shalaby AR. Significance of biogenic amines in food safety and human health. *Food Research International* 1996; 29: 675-690. doi:10.1016/S0963-9969(96)00066-X.
24. Mertz H. Role of the brain and sensory pathways in gastrointestinal sensory disorders in humans. *Gastroenterology* 2002; 51: 29-33. doi:10.1136/gut.51.suppl_1.i29.
25. Raybould HE. Gut chemosensing: interactions between gut endocrine cells and visceral afferents. *Autonomic Neuroscience* 2010; 153: 41-46. doi:10.1016/j.autneu.2009.07.007.
26. Wren AM, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology* 2007; 132: 2116-2130. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.048.
27. Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide in the gut-brain axis. *Neuropeptides* 2012; 46: 261-274. doi:10.1016/j.npep.2012.08.005.
28. Lutter M, Sakata I, Osborne-Lawrence S, Rovinsky SA, Anderson JG, et al. The orexigenic hormone ghrelin defends against depressive symptoms of chronic stress. *Nature Neuroscience* 2008; 11: 752-753. doi:10.1038/nn.2139.
29. Gulec G, Isbil-Buyukcoskun N, Kahveci N. Effects of centrally-injected glucagon-like peptide-1 on pilocarpine-induced seizures, anxiety and locomotor and exploratory activity in rat. *Neuropeptides* 2010; 44: 285-291. doi:10.1016/j.npep.2010.02.002.
30. Iwai T, Hayashi Y, Narita S, Kasuya Y, Jin K, et al. Antidepressant-like effects of glucagon-like peptide-2 in mice occur via monoamine pathways. *Behavioural Brain Research* 2009; 204: 235-240. doi:10.1016/j.bbr.2009.06.020.
31. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacological Reviews* 2004; 56: 331-349. doi:10.1124/pr.56.3.1.
32. Hughes DT, Sperandio V. Interkingdom signalling: communication between bacteria and their hosts. *Nature Reviews Microbiology* 2008; 6: 111-120. doi:10.1038/nrmicro1836.
33. Cogan TA, Thomas AO, Rees LEN, Taylor AH, Jepson MA, et al. Norepinephrine increases the pathogenic potential of *Campylobacter jejuni*. *Gut* 2007; 56: 1060-1065. doi:10.1136/gut.2006.114926.
34. Smith DK, Kassam T, Singh B, Elliott JF. *Escherichia coli* has two homologous glutamate decarboxylase genes that map to distinct loci. *Journal of Bacteriology* 1992; 174: 5820-5826. doi:10.1128/jb.174.18.5820-5826.1992.
35. Yokoyama S, Hiramatsu J, Hayakawa K. Production of gamma-aminobutyric acid from alcohol distillery lees by *Lactobacillus brevis* IFO-12005. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 2002; 93: 95-97.
36. Mayer EA, Tillisch K. The brain-gut axis in abdominal pain syndromes. *Annual Review of Medicine* 2011; 62: 381-383. doi:10.1146/annurev-med-012309-103958.
37. Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 2010; 75: 27-34. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e62124.
38. McLean PG, Borman RA, Lee K. 5-HT in the enteric nervous system: gut function and neuropharmacology. *Trends in Neurosciences* 2007; 30: 9-13. doi:10.1016/j.tins.2006.11.002.
39. Folks DG. The interface of psychiatry and irritable bowel syndrome. *Current Psychiatry Reports* 2004; 6: 210-215. doi:10.1007/s11920-004-0066-0.
40. Varnäs K, Halldin C, Hall H. Autoradiographic distribution of serotonin transporters and receptor subtypes in human brain. *Human Brain Mapping* 2004; 22: 246-260. doi:10.1002/hbm.20035.

41. Kirchgessner AL, Liu MT, Raymond JR, Gershon MD. Identification of cells that express 5-hydroxytryptamine 1A receptors in the nervous systems of the bowel and pancreas. *The Journal of Comparative Neurology* 1996; 364: 439–455. doi:10.1002/(SICI)1096-9861(19960115)364:3<439::AID-CNE5>3.0.CO;2-5.
42. Hoffman JM, Tyler K, MacEachern SJ, Balemba OB, Johnson AC, et al. Activation of colonic mucosal 5-HT(4) receptors accelerates propulsive motility and inhibits visceral hypersensitivity. *Gastroenterology* 2012; 142: 844–854. doi:10.1053/j.gastro.2011.12.041.
43. Mawe GM, Branchek TA, Gershon MD. Peripheral neural serotonin receptors: identification and characterization with specific antagonists and agonists. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1986; 83: 9799–9803. doi:10.1073/pnas.83.24.9799.
44. Sarrias MJ, Martinez E, Celada P, Udina C, Alvarez E, et al. Plasma free 5HT and platelet 5HT in depression: case-control studies and the effect of antidepressant therapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 1991; 294: 653–658. doi:10.1007/978-1-4684-5952-4_87.
45. Muehlhoefer A, Saubermann LJ, Gu X, Luedtke-Heckenkamp K, Xavier R, et al. Fractalkine is an epithelial and endothelial cell-derived chemoattractant for intraepithelial lymphocytes in the small intestinal mucosa. *Journal of Immunology* 2000; 164: 3368–3376. doi:10.4049/jimmunol.164.6.3368.
46. Shanahan F. The colonic microflora and probiotic therapy in health and disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 2011; 27: 61–65. doi:10.1097/MOG.0b013e328340076f.
47. Gareau MG, Silva MA, Perdue MH. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage. *Current Molecular Medicine* 2008; 8: 274–281. doi:10.2174/156652408784533760.
48. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *Journal of Affective Disorders* 2012; 141: 55–62. doi:10.1016/j.jad.2012.02.023.
49. Kohman RA, Rhodes JS. Neurogenesis, inflammation and behavior. *Brain, Behavior and Immunity* 2013; 27: 22–32. doi:10.1016/j.bbi.2012.09.003.
50. Maes M, Yirmiya R, Norberg J, Brene S, Hibbeln J, et al. The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: Leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic Brain Disease* 2009; 24: 27–53. doi:10.1007/s11011-008-9118-1.
51. Bischoff SC. Physiological and pathophysiological functions of intestinal mast cells. *Seminars in Immunopathology* 2009; 31: 185–205. doi:10.1007/s00281-009-0165-4.
52. Neunlist M, Toumi F, Oreschkova T, Denis M, Leborgne J, et al. Human ENS regulates the intestinal epithelial barrier permeability and a tight junction associated protein ZO-1 via VIPergic pathways. *American Journal of Physiology Gastrointestinal Liver Physiology* 2003; 285: 1028–1036. doi:10.1152/ajpgi.00066.2003.
53. Wang L, Stanis AM, Wershil BK, Galli SJ, Perdue MH. Substance P induces ion secretion in mouse small intestine through effects on enteric nerves and mast cells. *The American Journal of Physiology* 1995; 269: G85–G92. doi:10.1152/ajpgi.1995.269.1.G85.
54. Dantzer R, Konsman JP, Bluth RM, Kelley KW. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2000; 85: 60–65. doi:10.1016/S1566-0702(00)00220-4.
55. Dinan TG. Inflammatory markers in depression. *Current Opinion in Psychiatry* 2009; 22: 32–36. doi:10.1097/YCO.0b013e328315a561.
56. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR, Sampson JE, Chen J, et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126: 1657–1664. doi:10.1053/j.gastro.2004.03.013.
57. Cicchetti D, Cohen DJ. *Developmental Psychopathology: Developmental Neuroscience* New York: Wiley; 2006.
58. Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *Journal of Physiology* 2004; 558: 263–275. doi:10.1113/jphysiol.2004.063388.
59. Langhorst J, Cobelens PM, Kavelaars A, Heijnen CJ, Benson S, et al. Stress-related peripheral neuroendocrine-immune interactions in women with ulcerative colitis. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 1086–1096. doi:10.1016/j.psyneuen.2007.09.003.
60. Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, et al. Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition* 2011; 105: 755–764. doi:10.1017/S0007114510004319.
61. Dicksved J, Schreiber O, Willing B, Petersson J, Rang S, et al. *Lactobacillus reuteri* maintains a functional mucosal barrier during DSS treatment despite mucus layer dysfunction. *PLoS One* 2012; 7: e46399. doi:10.1371/journal.pone.0046399.