



Gut-Beyin Ekseni, Nörodegeneratif Hastalıklar ve Mikrobiyotanın Etkileri

İrem Nur Şahin

Istanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

Istanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi (2022) 4 (2): 80-84

<https://doi.org/10.47769/izufbed.1083687>

ORCID 0000-0001-9052-3902

YAYIN BİLGİSİ

Yayın geçmişi:

Gönderilen tarih: 6 Mart 2022

Kabul tarihi: 8 Haziran 2022

Anahtar kelimeler:

Mikrobiyotaya

Bağırsak

Beyin

Nörodegeneratif Hastalıklar

ÖZET

Gastrointestinal sistem (Gİ), canlı mikroorganizmaların bulunduğu sindirim, emilim gibi metabolik faaliyetlerin gerçekleştiği bir yerdir. Gastrointestinal sistemde bakteri, virüs, mantar gibi vücudun farklı bölgelerinde yaşamaya uyum sağlamış mikroorganizma topluluğunu kapsayan ekosistem mikrobiyotaya olarak adlandırılmaktadır. Mikrobiyotaya, çevresel faktörler, beslenme şekilleri, sağlık ve hastalık durumlarına göre değişebilmektedir. Mikrobiyotaya da gelen bu değişiklikler vücutta karaciğer, bağırsak, beyin gibi organları etkilemektedir. Bağırsakta oluşan mikroorganizma çeşitliliğinde azalma veya bozulma merkezi sinir sistemini etkileyerek Alzheimer, Parkinson gibi nörodegeneratif hastalıklara yol açmaktadır. Özellikle bireylerin sağlık durumlarını korumak ve oluşan hastalık durumlarını ortadan kaldırmak için beyin ve bağırsak çift yönlü iletişim halindedir. Bu makalenin amacı günümüzde yapılan çalışmalar sonucu beyin-bağırsak ile mikrobiyotaya arasındaki etkileşimi ile nörodegeneratif hastalıklar ile ilişkisini incelemektir. Mikrobiyotada ki olumsuz değişimler hem nörolojik hem de biyolojik olarak insan sağlığını etkilemektedir.

Gut-Brain Axis, Neurodegenerative Diseases and Effects of Microbiota

ARTICLE INFO

Article history:

Received: 6 March 2022

Accepted: 8 June 2022

Key words:

Microbiota

Gut

Brain

Neurodegenerative Diseases

ABSTRACT

The gastrointestinal tract (GI) is a place where metabolic activities such as digestion and absorption take place where live microorganisms are found. The ecosystem, which includes a community of microorganisms adapted to live in different parts of the body, such as bacteria, viruses and fungi in the gastrointestinal tract, is called microbiota. Microbiota can change according to environmental factors, dietary patterns, health and disease states. These changes in the microbiota affect organs such as the liver, intestines and brain in the body. Decrease or deterioration in the diversity of microorganisms in the intestine affects the central nervous system and leads to neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's. In particular, the brain and intestine are in two-way communication in order to protect the health status of individuals and to eliminate the disease states. The aim of this article is to examine the interaction between brain-gut and microbiota as a result of current studies and its relationship with neurodegenerative diseases. Negative changes in the microbiota affect human health both neurologically and biologically.

1. Giriş

Mikrobiyotaya vücudumuzun çeşitli bölgelerinde kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaları içeren yaş, diyet, ilaç, inflamasyon gibi faktörlere göre değişiklik gösterebilen mikroorganizma topluluğudur (Cihanoğlu ve Bayraktar, 2021). Günümüzde mikrobiyotaya ve mikrobiyotaya terimleri oldukça sık kullanılmaktadır. Mikrobiyotaya, bireylerle birlikte yaşayan özel türlerin tamamını, mikrobiyotaya ise kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genleri ifade etmektedir (Alagöz, 2017). Bu mikroorganizmalar insan sağlığı, bağırsak hareketleri, bağışıklık sistemi ve beyin ile bağlantılıdır. Beyin ve bağırsak; enterik sinir sistemi (ESS),

vagus siniri, immün sistem veya bağırsak mikroorganizmalarının metabolik süreçlerine de dahil olabilmektedir (Alagöz, 2017). Beyin-bağırsak arasındaki etkileşim sağlık ve hastalık durumlarında bağırsak fonksiyonlarının regülasyonu için önemlidir. Beyin, gastrointestinal sistemdeki hareketler ve salgılardaki değişiklikler sebebi ile nöron, enterokromafin hücreler ve bağışıklık hücreleri aracılığı ile kommensal organizmaları yani enterik mikrobiyotayı etkileyebilir. Enterik mikrobiyotaya ile konakçı arasındaki iletişim bazı mekanizmalar yoluyla gerçekleşebilmektedir. Enterik mikrobiyotaya ve sinir sistemi arasındaki iletişimin bozulması akut ve kronik gastrointestinal sistemde oluşan hastalıkların patofizyolojisi ile ilişkilidir

(Rhee vd., 2009). Yapılan araştırmalar sonucunda, bağırsak mikrobiyotasının özellikle mikrobiyal disbiyozis durumunda, nörolojik hastalıkların oluşumunu başlatabildiği ve hastalığın ilerlemesini etkilediği düşünülmektedir. Yaşlanan mikrobiyota da azalan çeşitliliğin, nörodejenerasyon oluşumunda önemli bir etken olabileceği görülmüştür (Alagöz, 2017).

2. Mikrobiyata Nedir?

Gastrointestinal sistem, enterik sinir sistemini oluşturan 200-600 milyon sinirin bulunduğu bağırsıklık hücrelerini barındıran canlı mikroorganizma topluluğundan oluşan sindirim, emilim, salgılama gibi önemli metabolik faaliyetlerin gerçekleştiği bir yerdir (Koca ve Dönmez, 2020). Her insanın gastrointestinal kanalında vücuttaki ökaryotik hücre sayısının 10-100 katı kadar bakteri bulunmaktadır (Alagöz, 2017). İnsan vücudunda bakterilerin baskın olduğu bu gastrointestinal kanalda anaerobik bakteriler, virüsler, mantarlar, protozoalar gibi vücudumuzun farklı bölgelerinde yaşamaya uyum sağlamış kommensal, simbiyotik, patojenik mikroorganizmaların tamamını içeren organ gibi işlev gören karmaşık yapıdaki ekosisteme bağırsak mikrobiyotası denir (Cihanoğlu ve Bayraktar, 2021; Ekici ve Baş-Ekici, 2021). Mikrobiyom kavramı ise bağırsaklarda bulunan bakterilerin genlerini, proteinlerini ve metabolitlerini temsil etmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının büyük bir kısmını *bacteroidetes*, *firmicutes* ve *actinobacter* bakterileri oluşturmaktadır (Ekici ve Baş-Ekici, 2021). Bağırsak bakterilerinden *lactobacillus* ve *bifidobacteriales* metabolit olarak monosodyum glutamattan gama-amino butirik asit (GABA) sentezleyebilmektedir. Aynı şekilde *escherichia*, *bacillus* ve *sacromicesler* norepinefrin sentezi, *candida*, *streptococ*, *escherichia* ve *enterococlar* serotonin sentezlerken *bacillus* ve *serracialar* dopamin sentezi yapmaktadır. *Lactobacillus acidophilus* ise beyin sapında bulunan kana-binoid reseptörlerinin ekspresyon sayısını arttırmaktadır (Evrensel ve Ceylan, 2015). Bakteri kolonizasyonunun oluşma ve gelişim evreleri için yapılan çalışmalar sonucunda doğum sırasında steril olduğu tahmin edilen infantil dönemdeki gastrointestinal sisteminde bulunan bakterilerin kolonizasyonunun doğum öncesinde olduğu bilinmektedir (Zhu vd., 2017). Doğum sonrasında, infantil dönemdeki mikrobiyota ilk birkaç gün fizyolojik ve fizyolojik olmayan birçok faktöre (anne sütü, formüla mama kullanımı, kullanılan antibiyotikler, sezeryan doğum, normal doğum, uzun süre hastanede yatma ve erken yaşta gebelik gibi.) bağlı olarak bakterilere hızlı bir şekilde maruz kalması ile oluşmaktadır (Zhu vd., 2017; Çakmak ve İnkaya, 2021). Vücuda alınan besinlerin bağırsak mikrobiyotasını önemli ölçüde etkilediği bağırsakta bulunan mikroorganizmaların vitamin sentezi veya besin bileşenlerinin bozulmasına sebep olduğu bilinmektedir. Anne sütü vücuda alınan ilk besindir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyotası oluşumunda oldukça önemlidir. Ek besinlere geçiş sürecinde gastrointestinal mikrobiyota gelişmeye devam etmektedir (Çakmak ve İnkaya, 2021). Bebek bir yaşından sonra yaklaşık 2-3 yaşlarına geldiği zaman mikrobiyota kompozisyonu, çeşitliliği ve fonksiyonel işlevleri yetişkin bir bireyin mikrobiyotasına benzer halde gelmektedir (Zhu vd., 2017; Çakmak ve İnkaya, 2021).

3. Mikrobiyatanın İmmün Sistem Üzerine Etkileri

İmmün sistem, özellikle gastrointestinal kanalda yoğun olarak bulunmaktadır ve mikrobiyota ile yakın ilişkilidir. Bağırsak

mikrobiyotası büyük ölçüde karaciğeri, bağırsağı, beyni ve diğer organları etkilemektedir. Aynı zamanda sindirim, emilim, zararlı mikroorganizmaların baskılanması, vitaminlerin sentezi, immün sistem aktivasyonu ve ilaçların metabolize edilmesi gibi birçok önemli alanda bariyer görevi gören bir organdır. Bağırsak bölümlerinin görevlerine baktığımızda, jejunum ve duodenum bölümünde vücuda alınan besinlerin emilimi gerçekleşmektedir. İnsan vücudunda ince bağırsak immünolojik göreve sahiptir. Kolon bağırsağı ise karbonhidratların sindirimi ve suyun emilimini sağlamaktadır (Kalip ve Atak, 2018). Organların mikrobiyotasından çıkan uyarılar, farklı cevaplar oluşturmaktadır. Örneğin mide mikrobiyotasından çıkan uyarılar midenin proteaz ve gastrik asit salgıları sentezlemesinde, ince bağırsaktan çıkan uyarılar besinlerin emilimine ve bağırsıklık sistem etkilerine zemin hazırlamakta; bağırsağın kolon kısmından çıkan uyarılar ise karbonhidratların sindirimi ve suyun emiliminde rol almaktadır (Kalip ve Atak, 2018). Bağırsak mikrobiyotası sağlığı koruyabilmek, stabil ve çeşitliliği olan sağlıklı bir bağırsak için vücuttaki fizyolojik ve metabolik olaylar için metabolitler üretmektedir. Mikrobiyota, aynı zamanda kommensallere karşı bağırsıklık toleransını korurken, patojenlere karşı bağırsıklık kazanmak bağırsıklık tepkilerini de ayarlar. Bağırsak mikrobiyotasının diğer işlevleri arasında sindirilemeyen diyet bileşenlerinin fermantasyonu, çevresel kirleticilerin ve ilaçların parçalanması yer alır (Tasnım vd., 2017). Beslenme şekillerine örnek olarak, batı tarzı beslenme, Akdeniz tarzı beslenme, vejetaryen beslenme, glutensiz beslenme ve yüksek proteinli beslenme programlarında mikrobiyota üzerinde etkileri bulunmuştur (Kalip ve Atak, 2018). Bağırsak floramızdaki bakteriler belirli bir oranda faydalı ve zararlı bakterileri içermektedir. Faydalı ve zararlı bakterilerin oranının azalması ile "mikrobiyal disbiyozis" adı verilen patolojik bir olay gelişmektedir. Mikrobiyal disbiyozis sürecinin alerji, enflamatuvar bağırsak hastalığı, kanser, lupus, astım, Multipl Skleroz, Parkinson hastalığı, çölyak hastalığı, obezite, diyabet ve gibi birçok hastalık ile ilişkisinin bulunduğu varsayılmaktadır (Çakmak ve İnkaya, 2021). Gastrointestinal sistemde yaşayan mikroorganizmaların santral ve periferdeki sinir sistemi yollarını immün ve endokrin sistemleri üzerinden veya dolaşıma giren ve henüz tanımlanmamış küçük moleküller ile etkilediği yapılan çalışmalar sonucu görülmüştür. Şizofren, otizm, obezite, anksiyete, migren, depresyon, Alzheimer ve Parkinson gibi sinir sistemi hastalıkları üzerinde de yine mikrobiyotanın etkisi olduğu görülmüştür (Aksu ve Aksu, 2020). Özellikle faydalı ve zararlı bakteri oranının bozulduğu bir diğer durum da antibiyotik kullanımıdır. Kullanılan antibiyotiklerin, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve enzim aktivitesini bozduğu ve mikrobiyotanın bazı hidrofilik ilaçların metabolizmasında görev alması nedeniyle bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen bozulmalar sonucu, ilaçların metabolizma ve emilim süreçlerini de olumsuz olarak etkilediği ifade edilmektedir (Çakmak ve İnkaya, 2021). Disbiyozis ile meydana gelen bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler, insan sağlığını bozabilir ve gastrointestinal, kardiyovasküler, otoimmün ve metabolik hastalıklarla ilişkilidir. Bu nedenle bağırsak mikrobiyomu, sağlığı geliştirmek ve hastalıkları önlemek için işlev gören mikrobiyal bir organ gibi çalışan bir mikrobiyal ekosistemdir (Tasnım vd., 2017).

4. Bağırsak Mikrobiyotası ve Beyin İlişkisi

Uzun zamandır beynin bağırsak işlevlerini değiştirebileceği yönünde etkisi olduğu kabul edilmiş olsa da bağırsaktan çıkan uyarıların insanlarda ruh halleri, davranışsal ve bilişsel fonksiyonları üzerinde etkileri çok daha az kabul edilmiştir (Sinagra vd., 2020). Bireylerin sağlığını koruması ve hastalık durumlarını ortadan kaldırması için bağırsak ve beyin, beyin-bağırsak eksenini aracılığı ile iletişim halinde olduğu düşünülmektedir (Rhee vd., 2009). Gastrointestinal sistem, otuzdan fazla hormon sentezleyen 300 metrekairelik bir alanı ve bağışıklık sistemini temsil eden çok karmaşık yapıya sahip hormonal bir sistem olarak bilinmektedir (Sinagra vd., 2020). Merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal (Gİ) sistem, vagus siniri gibi nöral yollar ve bağışıklık sistemi ve hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini içeren hücresel araçlar ile çift yönlü etkileşim halindedir (De Palma vd., 2014). Bağırsak mikrobiyotası, nörotransmitter maddeler ve metabolik ürünler dâhil olmak üzere farklı moleküller aracılığıyla beyni etkilemektedir. Konakçı hücreler üzerinde bulunan reseptörler bu molekülleri tanır ve daha sonra sinir uçlarını, immünolojik hücrelerini veya mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini (EEC) etkiler (Sun vd., 2020). Enterik sinir sistemi (ENS); ara nöron, duyu nöron, motor nöron ve nörotransmitterlerden oluşmuş çok yönlü bir içsel sinir sistemi olan ve çok fazla innerve edilmiş bir sistem olarak bilinmektedir (Sinagra vd., 2020). MSS (Merkezi sinir sistemi), bağırsaklardan sürekli olarak sinirsel ve kimyasal uyarı olarak bu uyarılara uygun tepkileri üretmek ile görevlidir. Kısaca MSS, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen ve ayrıca otonom sinir sisteminden (OSS) çıkan sempatik ve parasempatik dalları aracılığıyla bağırsak işlevlerini düzenlemektedir. Stres gibi bazı önemli faktörler HPA eksenini düzensiz hale getirerek norepinefrin, katekolaminler, serotonin ve sitokinler gibi nöronal ve nöroendokrin moleküllerinin salınımını uyarmaktadır. Bu moleküller nöronlar, enterokromafin hücreleri ve immünolojik hücreler tarafından bağırsak lümenine salındıktan sonra bağırsak mikrobiyotasının fonksiyonlarını etkiler. Stres sonrası norepinefrin seviyesindeki artan enterik patojenlerin ortaya çıkışı için sinyal oluşturduğu doğrulanmıştır (Sun vd., 2020). Otonom sinir sistemi, MSS' nin enterik mikrobiyota üzerine etkisi olan farklı bir yoldur. OSS' nin parasempatik ve sempatik dalları, bölgesel hareketlilik, asit sekresyonu, bikarbonat ve mukus sentezi, epitel sıvısının korunması, bağırsağın geçirgenliği ve mukozal bağışıklık tepkisi gibi bağırsak işlevlerinin regülasyonunda görev alır (Mayer vd., 2015). Bağırsak fonksiyonlarının düzenlenmesine katılan geçici stres durumundan sonra bağırsak ve midede parasempatik ve vagal çıktılar değişmektedir. Bu değişiklikler, ince bağırsak ve kolonda mikrobiyal kolonizasyon ile ilişkili enterik sistemin düzenlenmesini sağlar. Örneğin, vagus siniri, bağırsak ve beynin iletişimi için en doğru yoldur (Sun vd., 2020). Vagus siniri, parasempatik sinir sisteminde %80 afferent ve %20 efferent liflerden oluşmuş bağırsak ve beyin arasındaki iletişim için en doğru ana bileşendir. Vagus sinirinde bulunan afferent lifler, sindirim duvarının epitel tabakasını geçmez ve bağırsak lümeni mikrobiyotası ile doğrudan etkileşim halinde değildir. Epitel hücrelerin yaklaşık %1'ini oluşturan enteroendokrin hücreler, vagal afferentlerle iki şekilde etkileşim sağlar. Vagal afferent liflerde bulunan 5-hidroksitriptamin-3 reseptörlerini

aktive eden serotonin sekresyonu yoluyla ya da bağırsak hormonları yoluyla etkileşim sağlamaktadır. Yani enteroendokrin hücreler bakterileri tanıyabilir ve gastrointestinal sistem hareketlerini, sekresyonlarını ve besin alımını düzenleyerek vagal afferent lifler üzerinde dolaylı bir etkiye sahip olabilir (Sugeçti vd., 2019).

Yapılan çalışmalarda mikrobiyotanın MSS üzerinde önemli bir etkisi olduğu kanıtlanmıştır. Mikropsuz (GF) fareler veya geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi edilen fareler ile geleneksel farelere karşılaştırıldıklarında nörofizyolojilerinde ve davranışlarda ciddi değişiklikler görülmüştür. Bu da bağırsak-beyin ekseninde bağırsak mikrobiyotasının önemli etkileri olduğunu göstermektedir (Sun vd., 2020). Çift yönlü beyin-bağırsak mikrobiyota etkileşimindeki farklılıkların, irritabl bağırsak sendromu (İBS) ve gastrointestinal bozukluklar gibi beyin-bağırsak bozukluklarının oluşumunda rol oynadığı düşünülmektedir (Mayer vd., 2015). Bunun dışında, nörolojik hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, epilepsi, otizm ve Parkinson hastalığı gibi hastalıklar bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu ile ilişkilidir. Çalışmalar sonucu fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT) uygulanan mikropsuz farelerinin, "donörler" ile benzer fenotipte oldukları görülmüştür. Bu duruma örnek olarak, majör depresif bozukluk hastalarından mikrobiyotaya sahip GF farelerinin FMT'si, depresyon benzeri davranışların artmasına neden olmaktadır. Şizofreni hastalarından alınan mikrobiyota ile kolonizasyon, farelerde şizofreni ile ilgili davranışları destekler. Tüm bu çalışmalar mikrobiyotadan beyne olan bağlantıları desteklemektedir (Sun vd., 2020).

5. Bağırsak Mikrobiyotası ve Stres

Stres, bir organizmanın çevreden gelen uyarılara karşı verdiği tepki olarak tanımlanmaktadır. Akut veya kronik olabilen stres türleri kontrol edilemez, hafif veya çok şiddetli olabilmektedir (De Palma vd., 2014). Merkezi sinir sisteminde stres anında bazı değişiklikler meydana gelmektedir (Sun vd., 2020). Bağırsak nöromotor ve sekresyon işlevini, bağışıklığı ve mikrobiyotanın düzenini etkileyebilir. Akut ve sürekli tekrar eden stresin, bağırsak sekresyonu seviyelerini, bağırsak dengesini etkilediği ve iltihap oluşumuna neden olduğu bildirilmiştir. Değişen bağırsak sekresyonu düzeyleri, komensallerde kaymalara neden olabilir ve bunun sonucunda disbiyoz gelişebilir (De Palma vd., 2014). Disbiyosiz olması durumunda bağırsak ve beyin arasındaki etkileşim bozularak, fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon gelişmesi muhtemeldir. Bağırsak epiteline doğrudan konakçı ile mikroorganizmaların etkileşimi, bakterilerin metabolit ürün sentezlerinde etkili olmaktadır (Sun vd., 2020). Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar sonucu, doğum öncesi ve doğum sonrası stres, enterik mikrobiyotanın bileşimini ve toplam biyokütlesini modüle ettiği görülmüştür (Mayer vd., 2015). Doğum sonrası maternal ayrılmanın sebep olduğu streste, laktobasillerdeki azalma, stres ile birlikte farklı davranışların ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir (Rhee vd., 2009). Sindirim sistemi hastalıklarının patogenezinde psikososyal ve çevresel faktörler etkilidir. Yapılan çalışmalar sonucu stresin gastrointestinal sistemin fizyolojik işlevlerini etkileyebileceği mekanizmalar gözlemlenmiştir (De Palma vd., 2014).

6. Bağırsak Mikrobiyotası ve Nörodejeneratif

Hastalıklar

Beynin bazı bölümlerinde ve sinir hücrelerinde hasar oluşması sonucu sinir sistemi fonksiyonlarında meydana gelen bozulma ile patolojik etki yapan proteinlerin birikimi ile oluşan nörodejeneratif hastalıklara yol açmaktadır (Generoso vd., 2020). Yaşlılık ile birlikte bağırsak mikrobiyotası azaldığı için nöroinflamasyona sebep olabilir. Nöroinflamasyon sonucunda diyabet, diyare, obezite, nörodejenatarif hastalıklar ve vitamin eksiklikleri gibi fizyolojik bozukluklar ortaya çıkabilir. Yetersiz beslenme ve yanlış yapılan diyetler sonucu bağırsak mikrobiyotasında bozulmalar meydana gelebilmektedir. Bozulan mikrobiyota enflamasyona uğrayabilir (Generoso, 2020). Nörodejeneratif hastalıklardan biri olan Alzheimer; merkezi sinir sisteminde ortaya çıkan hafıza kaybı, düşünce değişikliklerine ve beynin normal işlevini kaybetmesine neden seyri yavaş olan ve sonucunda ölüme kadar gidebilen olan kronik bir hastalıktır (Generoso, 2020). Bu hastalık, günlük yaşam fonksiyonlarının yerine getirilmesini zorlaştıran hem ailesel hem de sporadik olarak oluşabilen bir hastalıktır. Alzheimer'ın başlamasına neden olan bazı faktörler bulunmaktadır. Bu faktörlerden virüsler, parazitler, bakteriler, mantarlar ve enfeksiyon ajanlarının hastalığı etkilediği görülmüştür (Sugeçti vd., 2019). İnsan bağırsaklarında simbiyotik olarak yaşayan mikroorganizma sayılarındaki azalma ile Alzheimer'ın bir sonucu olarak bilişsel davranış bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Fareler ile yapılan bir araştırmada yüksek yağlı besin ve normal diyet verilen fareler karşılaştırıldığında, yüksek yağlı besinleri tüketen farelerde bilişsel davranış bozuklukları olduğu görülmüştür. Hemen ardından yüksek yağlı besinlerin verildiği farelerin mikrobiyotasının, yetersiz ve mikroorganizma çeşitliliği saptanmış farelere transferi sağlanması durumunda bu farelerde bilişsel davranış bozuklukları ortaya çıkmıştır. Alzheimer hastaları üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise probiyotik kullanan hastaların bilişsel fonksiyonlarında iyileşmeler görülmektedir (Generoso vd., 2020). Alzheimer' dan sonra en sık görülen, yaşlanma ile birlikte yavaş yavaş ilerleyen nörodejeneratif hastalıklardan biri Parkinson hastalığıdır. Bağırsaklarda yaşayan mikroorganizmaların biyoaktivitesi ile oluşan metabolitler, bağırsak ile insan arasında simbiyotik ilişki kuran mikroorganizma sayılarındaki azalma ile inflamasyona yol açmaktadır. Bu inflamasyonlar, nöroinflamasyona neden olarak Parkinson hastalığını tetiklemektedir. Yapılan çalışmalar sonucu Parkinson hastalarında bağırsak inflamasyonu ve oksidatif hasar olduğu görülmüştür. Bu hastalığın başlangıç evresi ilaç ile kontrol altına alınabilir fakat orta evre ve hastalığın ilerlemesi durumunda yürüme bozukluğu ve demans (bunama) gibi bazı hastalıklar görülmektedir (Generoso vd., 2020). Parkinson hastalığı sürecinde enterik sinir sistemi ve parasempatik sinirler üzerinde alfa-sinüklein etkisi vardır (Sugeçti vd., 2019). Sinir hücreleri arasında α -sinüklein proteinin birikmesi sonucu sinir bağlantıları kesilir ve bunun sonucunda eklemlerde sertlik, kas titremeleri, dikkat kontrolünün kaybolması gibi hastalığın ilerlemesini sağlayan fizyolojik bozukluklara neden olmaktadır (Generoso vd., 2020). Plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, Parkinson hastalarına probiyotikler verilerek, oksidatif hasarı azaldığı ve enzimatik savunmayı artırdığı görülmüştür (Sugeçti vd., 2019).

7. Mikrobiyotanın Düzenlenmesi ve Tedavi

Vücutta besin alımı mikrobiyotanın modülasyonu için oldukça önemlidir. Günlük diyet değişikliği olarak lif içeren gıdaların ağırlıklı olarak alımı bağırsak mikrobiyotasının gen ve mikrobiyal zenginliğini artırabilir. Batılı ülkelerin yüksek yağ ve düşük karbonhidrat oranına sahip diyetlerinde sağlıklı bağırsak florasında bulunan *bifidobacteri* seviyesinde azalma, intestinal geçirgenlik ve serum lipopolisakkarit (LPS) seviyelerinde artış gözlenmiştir. Hayvan deneyleri üzerinde yapılan çalışmalarda yaklaşık %72 yağlı diyetin uygulanması serum LPS seviyelerini 2,7 kat artırdığı görülürken, %40 yağlı diyetle beslemede serum LPS miktarının 1,4 kat arttığı rapor edilmiştir (Ekici ve Baş-Ekici, 2021). Batı tarzı beslenme, Akdeniz tarzı beslenme, vejetaryen beslenme veya glutensiz beslenme ve yüksek proteinli beslenme gibi beslenme şekillerinin de mikrobiyota üzerinde etkileri bulunmuştur. Örneğin; Akdeniz tarzı beslenmenin obezite, inflamasyon ve lipit seviyelerini düzenlediği, vejetaryen beslenmenin mikrobiyota çeşitliliğini artırdığı, glutensiz beslenmenin ise yararlı bakteri sayısını arttıran, zararlı bakteri sayısını ise azaltan etkiler gösterdiği bilimsel olarak ifade edilmektedir (Çakmak ve İnkaya, 2021). Bağırsak mikrobiyotasının tedavisinde insan sağlığını iyi yönde etkileyen probiyotikler kullanılmaktadır. Probiyotikler, düzenli olarak vücutta alındığında bağırsak florasını iyileştirirler. Yapılan çalışmalarda, obezite, diyabet, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, malignite, karaciğer hastalıkları gibi birçok hastalığın ortaya çıkmasını engelleyen probiyotik türlerinin varlığı ve düzenli probiyotik alımının *Bifidobacter* ve *Lactobacillus* türlerinin sayısını artırdığı bildirilmiştir. Bağırsak mikrobiyotasının beyin fonksiyonları üzerindeki etkilerini belirlemeye yönelik başka bir yaklaşım olarak, mikrobiyotayı probiyotiklerle modüle ettikten sonra beyin işlevindeki değişiklikler olduğu görülmüştür (Mayer vd., 2015). Sağlıklı erkek ve kadınlarda randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* içeren bir probiyotik aldıktan sonra, kontrol ürünü alanlara karşılaştırıldığında psikolojik sıkıntı ve kaygılarının düzeldiği, ancak farklı bir *Lactobacillus* probiyotik kullanan başka bir çalışma da bunları doğrulamadığı görülmüştür (Mayer vd., 2015). Probiyotik alımının mikrobiyota sağlığının iyileştirilmesinde; dışkı (gaita) nakli, ülseratif kolit veya iltihaplı kolon gibi bağırsak hastalığı olan kişilerde daha sık başvurulan bir tedavi yöntemi olmuştur (Aksu ve Aksu, 2020).

8. Sonuç ve Öneriler

Anne karnında oluşmaya başlayan sağlık ve hastalık durumlarında konakçı üzerinde etkileri olan bağırsak mikrobiyotamızın sağlığını korumak için çevremizin ve beslenme alışkanlıklarımızın düzenlenmesi gerekmektedir. Bağırsakta bulunan mikroorganizma topluluğunda çeşitliliğin azalması ve herhangi bozukluğun oluşması merkezi sinir sistemini etkilemektedir. Bağırsak ve beyin arasındaki çift yönlü etkileşimden kaynaklı ve mikrobiyotada oluşan hasarlar Alzheimer ve Parkinson gibi nörolojik hastalıklara sebebiyet vermektedir. Yapılan araştırmalar sonucu nörodejeneratif hastalıkların patolojik süreci ve hastalık durumlarının ilerlemesini önleyecek tedaviler, tam olarak bilinmemektedir. Fakat Bağırsak-beyin eksenini ve nörodejenerasyon arasındaki iletişim için prebiyotikler, probiyotikler ve diyet modelleri, fekal transplantasyon gibi tedavi yöntemleri oldukça önem kazanmaktadır.

Kaynaklar

- Alagöz A.N. (2017). Mikrobiyota ve Nörodejenerasyon. *Biyoteknoloji ve Stratejik Sağlık Arş.*, 1(Özel sayı), 115-122.
- Aksu, D., Aksu, M. (2020). İnsan Mikrobiyotası. *Eskişehir Teknik Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi-C Yaşam Bilimleri Ve Biyoteknoloji*, 9(1), 146-154.
- Cihanoglu, B., Bayraktar, B. (2021). Bağırsak Mikrobiyotası ve Bazı Bağırsak Fonksiyonu Hormonal Markerler İlişkisinin İncelenmesi.
- Çakmak, B., & İnkaya, B. Mikrobiyotanın Hastalıklar Üzerindeki Etkisi. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 45(1), 96-108.
- De Palma, G., Collins, S. M., Bercik, P., & Verdu, E. F. (2014). The microbiota–gut–brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both?. *The Journal of physiology*, 592(14), 2989-2997.
- Ekici, M., Baş-Ekici, H. (2021). Beyin-Bağırsak-Mikrobiyota Ekseni: Genel Bakış. *Bozok Veterinary Sciences*, 2(1), 16-22.
- Evrensel, A., Ceylan, M. E. (2015). Bağırsak beyin ekseni: Psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü. *Psikiyatride güncel yaklaşımlar*, 7(4), 461-472.
- Generoso, J. S., Giridharan, V. V., Lee, J., Macedo, D., & Barichello, T. (2020). The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 43, 293-305.
- Generoso, JS, Giridharan, VV, Lee, J., Macedo, D., & Barichello, T. (2020). Nöropsikiyatrik bozukluklarda mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin rolü. *Brezilya Psikiyatri Dergisi*, 43, 293-305.
- Kalip, K., Atak, N. (2018). Bağırsak mikrobiyotası ve sağlık. *Turkish Journal of Public Health*, 16(1), 58.
- Koca, O., Dönmez, N. (2020). İkinci beyin: Bağırsak. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 15(2), 187-195.
- Mayer, E. A., Tillisch, K. ve Gupta, A. (2015). Bağırsak/beyin ekseni ve mikrobiyota. *Klinik araştırma dergisi*, 125 (3), 926-938.
- Rhee, S. H., Pothoulakis, C., & Mayer, E. A. (2009). Principles and clinical implications of the brain–gut–enteric microbiota axis. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 6(5), 306-314.
- Sinagra E., Utzeri E., Morreale G.C., Fabbri C., Pace F., Anderloni, A. (2020). Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseni ve inflamatuvar bağırsak hastalığını etkiler: Klinisyenler için patofizyolojik kavramlar ve içgörüler. *Dünya JKliniği Vakaları*. 2020; 8(6):1013 1025. doi:10.12998/wjcc.v8.i6.1013
- Sugeçti, S., Büyükgüzel, E., Büyükgüzel, K. (2019). Barsak Mikrobiyotasının Nörodejeneratif Hastalıklar Üzerindeki Patofizyolojik Rolü. *Journal of Immunology and Clinical Microbiology*, 4(4), 152-157.
- Sun L.J., Li J.N., Nie Y.Z. (2020). Mikrobiyota-bağırsak-beyin karşılıklı konuşmasında bağırsak hormonları. *Chin Med J (İng)*, 133(7), 826-833. doi:10.1097/CM9.0000000000000706
- Tasnım, N., Abulizi, N., Pither, J., Hart, M. M., & Gibson, D. L. (2017). Linking the gut microbial ecosystem with the environment: does gut health depend on where we live?. *Frontiers in microbiology*, 8, 1935.
- Zhu, X., Han, Y., Du, J., Liu, R., Jin, K., & Yi, W. (2017). Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*, 8(32), 53829.