



DERLEME/REVIEW

## Mikrobiyota Kaynaklı Kısa Zincirli Yağ Asitleri ve Hastalıklar Üzerine Etkileri

Short Chain Fatty Acids Due to Microbiota and Effect on Diseases

Yusuf Doğuş<sup>1</sup>, Amin Daemi<sup>1</sup>, Zafer Yönden<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

### ABSTRACT

Short-chain fatty acids (SCFAs) are a subset of fatty acids produced by the gut microbiota during the fermentation of partially and indigestible polysaccharides. The highest levels of SCFA are found in the proximal colon, where they are used locally by enterocytes or transported into the bloodstream through the intestinal epithelium. Two main SCFA signaling mechanisms have been identified. These; the inhibition of histone deacetylases (HDAZs) and the activation of G-protein-coupled receptors (GPRs). Because HDAZs regulate gene expression, inhibition of HDAZs has a wide variety of down-regulated consequences. Our understanding of SCFA-mediated inhibition of HDAZs is still in its infancy. GPRs, particularly GPR43, GPR41, and GPR109A, have been identified as receptors for SCFAs. Studies have shown that these GPRs play an important role in the regulation of diseases and metabolism. They induce reactive oxygen species (ROS), alter cell proliferation and function, have anti-inflammatory, antitumorigenic, antimicrobial effects, and alter intestinal integrity. Recent research has found that SCFAs not only affect the signal transduction pathway in the gut but also reach tissues and organs outside the gut via their circulation in the blood. In this study; Given the broad effects of SCFAs and their levels being regulated by diet, we review the current understanding of their effects on host physiology with the aim of developing new therapeutic strategies for inflammatory diseases worldwide.

**Keywords:** G-protein-coupled receptor, histone deacetylases, microbiota, short-chain fatty acids.

### ÖZET

Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA'lar), kısmen ve sindirilemeyen polisakkaritlerin fermentasyonu sırasında bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen yağ asitlerinin bir alt kümesidir. En yüksek KZYA seviyeleri, enterositler tarafından lokal olarak kullanıldıkları veya bağırsak epiteli boyunca kan dolaşımına taşındıkları proksimal kolonda bulunur. İki ana KZYA sinyal mekanizması tanımlanmıştır. Bunlar; histon deasetilazların (HDAZ'lar) inhibisyonu ve G-protein-bağlı reseptörlerin (GPR'ler) aktivasyonudur. HDAZ'lar gen ekspresyonunu düzenlediğinden, HDAZ'ların inhibisyonunun çok çeşitli down regule sonuçları vardır. HDAZ'ların KZYA aracılı inhibisyonuna ilişkin anlayışımız henüz başlangıç aşamasındadır. GPR'ler, özellikle GPR43, GPR41 ve GPR109A, KZYA'lar için reseptörler olarak tanımlanmıştır. Çalışmalar, bu GPR'lerin hastalıkların ve metabolizmanın düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Bunlar reaktif oksijen türlerini (ROT) indüklemek, hücre çoğalmasımı ve işlevini değiştirmek, anti-enflamatuar, antitümörjenik, antimikrobiyal etkilere sahip ve bağırsak bütünlüğünü değiştirmektedir. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, KZYA'ların yalnızca bağırsaktaki sinyal iletim yolunu etkilemekle kalmayıp, aynı zamanda kandaki dolaşım yoluyla bağırsak dışındaki doku ve organlara da ulaştıkları bulunmuştur. Bu çalışmada; KZYA'ların geniş etkileri ve seviyelerinin diyetle düzenlendiği göz önüne alındığında, dünyada enflamatuar hastalıklar için yeni terapötik strateji geliştirilmesi amaçlamak ve konak fizyolojisi üzerindeki etkilerine ilişkin mevcut anlayışı gözden geçirmektedir.

**Anahtar kelimeler:** G-protein bağlı reseptör, Histon deasetilazlar, Mikrobiyota, Kısa zincirli yağ asitleri.

### Giriş

Mikrobiyota yardımı ile üretilen kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), diyet lifi ve dirençli nişasta gibi sindirilemeyen polisakkaritlerin konakçı bağırsağındaki bakteriler tarafından anaerobik fermantasyon ürünleri olarak üretilen iki-beş karbonlu monokarboksilik asitlerdir<sup>1</sup>. Sırasıyla 3:1:1 oranında asetat (C2), propiyonat (C3) ve bütirat (C4), mikrobiyota yapısının yanı sıra diyetdeki lif içeriğine bağlı olarak insan bağırsağında günlük olarak oluşturulan KZYA'lar üretilmektedir<sup>2</sup>. Bu KZYA'lar genellikle, protein fermantasyonu, karbonhidratların ve dallı zincirli yağ asitlerinin metabolize edilmesi sonucu oluşan fenol,



amonyak ve sülfid gibi toksik metabolitlerin oluşumuna neden olduğu distal kalın bağırsakta gerçekleşir<sup>3</sup>. Ek olarak, glikoliz türevi asetil-CoA'dan yapılan asetat molekülleri de asetil-CoA transferaz tarafından bütirat moleküllerine dönüştürülebilir<sup>3</sup>. KZYA'lar, oluştuktan sonra, temel olarak H<sup>+</sup> bağlantılı monokarboksilat taşıyıcılar (HMKT'ler) ve sodyum bağlantılı monokarboksilat taşıyıcıları (SMKT'ler) yoluyla kolonosit hücreleri tarafından alınır<sup>4</sup>. Portal dolaşıma iletilen kolonosit hücrelerinde metabolize edilmeyen ve hepatosit hücreleri için bir enerji substratı olarak KZYA'ların kullanıldığı gösterilmiştir. Bu nedenle; bütirat, asetat ve propionatın sadece bir kısmı sistemik dolaşıma ulaşabilir<sup>5</sup>. HMKT'ler endotel hücrelerinde daha ileri düzey ekspresyonu, KZYA'ların kan-beyin bariyeri yoluyla transferini hızlandırabilir<sup>4,6</sup>. KZYA'ların beyinde tutulumu, ilk olarak karotid artere 14 karbonlu KZYA'nın enjeksiyonunu takiben farelerde bulunmuştur<sup>4</sup>.

KZYA'ların beyindeki fizyolojik seviyeleri ile ilgili çalışmalar sınırlı olmakla birlikte, insan beyin omurilik sıvısında (BOS), propiyonat 0–6 µM, asetat 0–171 µM ve bütirat 0–2,8 µM aralığında olduğu saptanmıştır<sup>7</sup>. Ayrıca, kan-beyin bariyeri aracılığıyla KZYA'lar, besin maddelerinin ve moleküllerin sistemik dolaşımdan beyne düzenli transferine sıkı bir şekilde aracılık eden ve beyin gelişiminde olduğu kadar merkezi sinir sisteminin homeostazında doğrudan bir etki gerçekleştiren kan-beyin bariyeri bütünlüğünü korumada çok önemli bir aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Örneğin; KZYA'ların kan beyin bariyerinin işlevini modüle edebildiği fikrine dayanarak, germ-free farelerinde, oklüdin ve claudin gibi sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunda azalma göstererek embriyonik dönemden yetişkinliğe kadar kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin artmasına yol açmıştır. Ek olarak, bu farelerin çeşitli mikrobiyota ve KZYA oluşturan mikrobiyal suşlarla yeniden kolonize edilmesi, kan beyin bariyeri bütünlüğünü korumaktadır<sup>8</sup>. Çok sayıda çalışma, KZYA'nın merkezi sinir sistemi girişinin nöroaktif özelliklere sahip olabileceğini göstermiştir. Bununla ilgili kesin mekanizmalar çoğunlukla bilinmemekle birlikte, birkaç hayvan deneyi, KZYA'ların temel davranışsal ve nörolojik davranışlar üzerinde çok çeşitli etkiler sergilediğini ve nörodejeneratif ve nörogelişimsel hastalıkların kritik adımlarına katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur<sup>7</sup>. Bakteriler, çeşitli nörotransmitterleri sentezleme ve KZYA'lar gibi metabolitlerin oluşumu ile birlikte, vagus siniri yoluyla, bağışıklık sistemi, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen ve triptofan metabolizmasının modülasyonu yoluyla merkezi sinir sistemini çift yönlü etkileyebilmektedir<sup>9</sup>. Yapılan çalışmalar, KZYA'ların beyin gibi bazı organlar üzerinde çok önemli fizyolojik etkilere sahip olduğunu ve in vivo olarak gerçekleştirilen değerlendirmelerle desteklendiğini göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozisi, Parkinson, Alzheimer, depresyon ve otizm spektrum bozukluğu gibi nörolojik davranışsal ve patolojilerde yer almıştır. Ek olarak, mikrobiyota kaynaklı manipülasyonlarda KZYA'ların uygulanması ve bu tür hastalıklar için tedavi hedefleri olarak önerilmiştir<sup>10</sup>. KZYA, patojenik mikroplara direnebilene, konağın elektrolit dengesini koruyabilene, bağırsak fonksiyonunu iyileştirebilene, tümörlerle savaşılabile ve epitel hücreleri için enerji sağlayabilene konağın mikroplarında önemli bir fizyolojik etkiye sahiptir. Bu bağlamda, bağırsak bakterileri, bağırsak yolundaki G proteinine bağlı reseptör (GPR) yolunda bağışıklık yoluyla diyet lifini KZYA'lara fermente eder. KZYA akut inflamasyonun kontrolünde yer almaktadır<sup>11</sup>. Başka bir çalışma, bağırsak bakterileri tarafından uyarılan peroksizom proliferatör reseptör-γ (PPAR-γ) sinyalinin homeostazi korumaktan sorumlu olduğunu bulmuştur. Clostridia'nın metabolizması esas olarak bütirat ürettiğinden, antibiyotik tedavisi bütirat içeriğini azaltır ve bu da daha sonra PPAR-γ sinyalinin iletimini azaltır<sup>12</sup>. PPAR-γ sinyalinin yokluğunda, Nos2 indüklenebilir nitrik oksit sentaz gen ekspresyonunu buda kolonik lümendeki nitrat oranını artırır. Bu nedenle, bağırsak bakterileri konak sağlığının korunmasında belirgin bir öneme sahiptir. Bu avantajlı etkiler, bütirat oranlarının artışına aracılık ederek, bağırsak bakterilerinin metabolik etkinliği iyileştirebileceğini ve bozuklukların zararlı etkilerini engelleyebileceğini doğrulamaktadır. Sağlıklı deneklerin periferik kanındaki KZYA konsantrasyonunun sürekli olarak düşük olduğu bulunmuştur. Özellikle bütirat için, sağlıklı deneklerin periferik kanında 0 ile 10 µmol/l arasında düzeyler bulunmuştur. Bütiratın hormon duyarlılığını, lipaz aktivitesini ve trigliserit lipazı artırarak adiposit hücrelerindeki yağ seviyesini azaltabileceği bulunmuştur. Bütirat ayrıca, dönüştürücü büyüme faktörü-beta 1 (TGF-β1) ve intellökin-6'nın oluşumunu azaltır ve anti-inflamatuar sitokinlerin oluşumunu artırır. Treg hücrelerinin aktivitesini uyararak ve konak bağışıklığını artırarak anti-inflamatuar etkiler gerçekleştirir. KZYA'lar, basit difüzyon veya Na<sup>+</sup>-bağlı SLC5A8 aracılı taşıma yoluyla uzak bağırsak hücrelerine girer ve bir histon deasetilaz (HDAZ) inhibitörü veya bir enerji kaynağı olarak işlev görür. Lüminal propiyonat veya asetat, GPR41 ve GPR43'e bağlı Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1) ve peptid YY (PYY) üretimini indükler, bu da tokluğu ve bağırsak geçişini etkiler. Lüminal bütirat, HDAZ inhibisyonu ve GPR109A aktivasyonu yoluyla

inflamatuar etkileri inhibe eder. Ayrıca propiyonat, intestinal glukoneogenez ile glikoza dönüştürülerek tokluğa ve azalmış hepatik glikoz üretimine yol açar. KZYA'lar ayrıca enterik sinir sistemi üzerinde hareket ederek motiliteyi ve salgılama aktivitesini uyarır. Bağırsak lamina mikrobiyotasındaki bağışıklık hücreleri de iltihaplanmayı azaltan KZYA'lardan etkilenebilir. KZYA'lar ayrıca beyin gibi diğer dokuları dolaşım yoluyla etkileyebilir ve yararlı metabolik etkilere neden olabilir. Genel olarak, mikrobiyotadan türetilen KZYA'lar, insan üzerinde bir dizi etkiye sahip en kritik metabolitler arasındadır<sup>13</sup>.

### Kısa zincirli yağ asitleri ve bağırsak bakterileri tarafından üretimi

Kommensal bağırsak bakterileri, enerjilerini temel olarak diyet bileşenleri, fermentasyon ve mürin gibi insan salguları yoluyla kazanan ve KZYA'lar (bütirat, asetat ve propiyonat) üreten bağırsak yolu sakinleridir. Bununla birlikte, bağırsak bakterileri, KZYA'ların oluşumu için gerekli olan enzimleri üretme konusundaki genetik potansiyellerinde önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Bu bağlamda asetat, enterik ve asetojenik komensal bakteriler tarafından oluşturulan en iyi bilinen KZYA'dır. Ayrıca, Bacteroidetes'lerde tercihen propiyonat üretirler. Firmicutes (Eubacterium, Anaerostipes, Roseburia ve Faecalibacterium prausnitzii), bütiratın baskın üreticileri ve sindirilemeyen polisakarit moleküllerinin profesyonel ayrıştırıcıları olarak tanımlanmıştır. Bütirat üretimi, çeşitli mikroorganizmalar tarafından enzimatik işbirliğini talep eden mekanizmalara aracılık edebilir. Bu bağlamda, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Eubacterium hallii* tarafından bütirat oluşturmak için daha fazla kullanılabilen geniş glikozit hidrolazlar dizisi yoluyla asetat üretirler. *Akkermansia muciniphila*'nın bağırsaktaki miktarı %1 ila %3 arasındadır. Proliferasyon için tek karbon ve nitrojen kaynağı olarak intestinal mürini ve bunun merkezi metaboliti olan propiyonatu kullanabilir. Bunlar ekosistem stabilitesinin sağlanması ve mikrobiyotanın fonksiyonel aktivitesinin tanımlanması için bakteriyel etkileşimlerin önemini ortaya koymaktadır. Tablo 1'de KZYA'ların bağırsakta biyosentez yolları ve mikroorganizmaları gösterilmiştir<sup>14</sup>.

**Tablo 1. KZYA'ların biyosentez yolları, reseptörleri ve mikroorganizmaları.**

KZYA	Biyosentez Yolları	Mikroorganizmalar	G-Proteinine bağlı reseptörleri
Asetat	Asetil-Coa Yolağındaki Piruvattan	<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Bacteroides spp.</i> , <i>Bifidobacterium spp.</i> , <i>Prevotella spp.</i> , <i>Ruminococcus spp.</i>	GPR41, GPR43
	İndirgeyici Asetil-Coa Yolağı	<i>Blautia hydrogenotrophica</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Streptococcus spp.</i>	
Propiyonat	Süksinat Yolağı	<i>Bacteroidetes spp.</i> , <i>Roseburia spp.</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Ruminococcus spp.</i> , <i>Clostridium spp.</i> , <i>Clostridiales bacterium</i> , <i>Eubacterium spp.</i> , <i>Coproccoccus spp.</i> , <i>Dialister succinatiphilus</i> , <i>Phascolarctobacterium succinatutens</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> .	GPR41, GPR43
	Akrilat Yolağı	<i>Clostridium sp.</i> , <i>Clostridiales bacterium</i> , <i>Coproccoccus catus</i> , <i>Clostridium sp.</i>	
	Propandiol Yolağı	<i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Ruminococcus spp.</i> , <i>Eubacterium hallii</i> , <i>Clostridium sp.</i>	
Bütirat	Butiril-Coa Transferaz: Asetat Co-A Yolağı	<i>Roseburia intestinalis</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Roseburia inulinivorans</i> , <i>Clostridiales bacterium</i> , <i>Anaerostipes hadrus</i> , <i>Coproccoccus spp.</i> , <i>Clostridium symbiosum</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	GPR109A, GPR41, GPR43
	Butirat Kinaz Yolağı	<i>Bacteroidetes spp.</i> , <i>Coproccoccus spp.</i>	

### KZYA'lar ve Hastalıklar

KZYA'lar, bağışıklık hücrelerinin proliferasyonunu, sitokin seviyelerini azaltabilir ve inflamasyonu inhibe etmek için apoptozu indükleyebilir. Bununla birlikte, kan veya dokulardaki KZYA'ların konsantrasyonlarında belirgin değişiklikler, enflamatuar, immünolojik ve metabolik hastalıklara neden olabilir<sup>15</sup>. Uygun KZYA konsantrasyonları, hastalığın önlenmesi ve tedavisinde ayrıca normal

metabolizmanın korunmasına yardımcı olabilir. Özellikle, yetersiz günlük diyet lifi alımı ve bütirat üreten bağırsak mikrobiyotasının azlığı nedeniyle, KZYA konsantrasyonları yaşlı insanlarda daha az olmaktadır. Bu nedenle, KZYA'lar hastalıkla ilişkili değişikliklerin önemli metabolik biyobelirteçleri olabilir<sup>16</sup>. KZYA'lar sadece bağırsak homeostazında rol oynamakla kalmaz, aynı zamanda kan dolaşımına girmek ve periferik dokuların işlevini ve metabolizmasını etkilemek için bağırsak boyunca taşınabilmektedir. Son araştırmalar, KZYA'ların hastalık etiolojisinde etkileri olduğunu, sistemik etkileri diyet ve bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirdiğini göstermektedir. İn vivo ve in vitro çalışmalarda bazı hastalıkların tedavisinde kullanılan KZYA'ların Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Hastalıklar ve tedavisinde kullanılan KZYA'lar**

Hastalıklar	Kısa Zincirli Yağ Asitleri
Enflamatuvar Barsak Hastalığı	Bütirat
Kanser	Propiyonat, Bütirat
Obezite	Asetat, Propiyonat, Bütirat
Diyabet	Asetat, Propiyonat, Bütirat
Böbrek Hastalıkları	Asetat, Bütirat
Hipertansiyon	Asetat, Propiyonat, Bütirat

## Enflamatuvar barsak hastalığı

Disbiyozis herhangi bir sebeple ortaya çıkmakta ve sindirim sistemi fonksiyonlarının bozulmasına neden olmaktadır. Günümüzde pek çok gastroenteroloji hastalığının temelinde bulunan disbiyozis, bağırsak florası ile yakından ilişkilidir. Bağırsaklarda bulunan ve vücut açısından faydalı olan pek çok mantar, bakteri ve virüsün arasına zararlı mikropların karışması ile birlikte bağırsaklardaki denge bozulabilir. Bu denge bozuklukları sonucu bağırsaklarda meydana gelen bu duruma disbiyozis denir. Bağırsaklarda bozulan mikroskobik dengeler inflamasyona neden olmaktadır. Bu nedenle ortaya pek çok hastalık çıkabilir. Avrupalı çocukların, mikrobiyal çeşitliliğin azalması ve KZYA üretiminin olmaması nedeniyle, Afrikalı çocuklara göre inflamatuvar bağırsak hastalıklarının (IBH) ortaya çıkması daha olasıdır<sup>17</sup>.

Ülseratif koliti olan hastalarda, bütirat üreten bakteriler *Eaecalibacterium prausnitzii* ve *Roseburia hominis*'te azalma ile karakterize edilen bağırsak disbiyosu vardır. KZYA'lar ve KZYA takviyeleri üreten probiyotik bakterilerin uygulanmasının, IBH ve insan kolitinin hayvan modellerinde proinflamatuvar olayları azalttığı gösterilmiştir<sup>18</sup>. KZYA'lar, bağırsaklık düzenlemesi ve bağırsak epitel bariyeri ile IBH ile ilişkili bağırsak iltihabına karşı koruma sağlamaktadır. KZYA'lar, düzenleyici T hücrelerinin (Treg) gelişimini tetiklemek için bağırsak bağırsaklığının düzenlenmesi için önemli olan GPR43 ve GPR109A'ya bağlanabilir. GPR43-eksikliği olan Gpr43 (-/-) fareler, kolit modellerinde alevlenmiş inflamasyon gösterdiğinden, KZYA'lar GPR43'e bağlı bir şekilde klonik Treg sayısını ve aktivitesini modüle ederek fareleri kolite karşı koruyabilmektedir<sup>19</sup>. KZYA'lar, toll-like reseptör (TLR) ligand yanıtlarında nükleer faktör-kappa B (NF- $\kappa$ B) aktivasyonunu artırarak İntestinal epitelyal hücrelerinde proinflamatuvar sitokin üretimini değiştirebilir<sup>20</sup>. KZYA'lar, özellikle bütirat, GPR41'i aktive ederek ve HDAZ'leri inhibe ederek farelerde koliti hafifletmek için CD4+T hücrelerinde interlökin-22 (IL-22) üretimini artırabilir<sup>21</sup>. Hasta uyumu ve endikasyonların kısmen kısıtlanması nedeniyle standart bir protokol haline getirilmemesine rağmen, KZYA'ların veya KZYA üretimini kolaylaştıran prebiyotiklerin uygulanması, kortikosteroid ve 5-aminosalisilik asit tedavisi gibi geleneksel tedavinin etkinliğini artırmak için giderek daha fazla kullanılmaktadır.

## Kanser

KZYA'lar, kolon kanserini önlemeye yardımcı olmak için kolonosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını doğrudan etkileme yeteneğine sahiptir. Kolorektal kanserli hastalarda daha düşük bütirat üreten bakteri ve KZYA'lar vardır<sup>22</sup>. KZYA'lar kolon kanserini kısmen GPR'lere kısmen bağlı şekilde etki eder. GPR43'ün ifadesinin birçok kolon kanseri hastasında azaldığı gösterilmiştir. Butirat ve propiyonat, kolon kanseri hücre büyümesini inhibe edebilir ve GPR43 yolunu aktive ederek apoptoza neden olabilir<sup>23</sup>. GPR109A seviyesi düşük olduğunda, inflamasyonun neden olduğu kolon karsinogenezi hızlanır. GPR109A içeren bütirat, IL-10 üretimini artırarak Treg sayısını artırmak için kolonik histon deasetilazları ve makrofajları uyarabilir. Farmakolojik bir GPR109A agonisti olan niasin, kolon kanserini GPR109A'ya bağımlı bir şekilde baskılar<sup>24</sup>.

Bütirat, kolon kanseri hücrelerinde güçlü bir HDAZ inhibitörü olarak hareket ederek, fizyolojik konsantrasyonlarda hücre döngüsünün durdurulmasını, farklılaşmasını ve apoptozu sağlar. Son zamanlarda, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri olan hastalarda immünoterapiyi etkilemede KZYA'ların önemli bir etkisinin, erken ilerleyici ve uzun yanıt veren hastaları belirleyerek kişiye özel tedavi için umut verici bir strateji olduğu kabul edilmiştir<sup>25</sup>. İlk bulgulara göre, ikinci basamak tedavide nivolumab ile tedavi edilen küçük hücreli olmayan akciğer kanseri hastalarında propiyonat ve bütiratın uzun vadeli faydalı etkilerle anlamlı şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir<sup>25</sup>. Bununla birlikte, başka bir araştırma, yüksek kan bütirat ve propiyonat düzeylerinin, melanomlu farelerde ve ipilimumab tedavisi alan hastalarda anti-CTLA-4 tarafından indüklenen yüksek Treg (CD80/CD86/CD4) oranını sınırladığı bildirilmiştir<sup>26</sup>.

## Obezite

Obezite; tip 2 diyabet, insülin direnci, yağlı karaciğer hastalığı, kardiyovasküler hastalık ve diğerleri gibi diğer kronik hastalıklara neden olma riski yüksek olan, çok yönlü etiyojolojiye sahip karmaşık bir sağlık sorunudur<sup>27</sup>. Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen KZYA'ların seviyesindeki değişiklikler, obezite gelişimine katkıda bulunmuştur. Çeşitli hayvan çalışmaları, KZYA'ların uygulanmasının kilo ve adipozite büyümesini tersine çevirebileceğini veya azaltabileceğini göstermiştir<sup>28,29</sup>. Obez farelerde, sodyum bütirat ile tedavi, enerji harcamasını ve yağ oksidasyonunu artırarak kilo kaybına yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Sürekli gıda alımı, yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelere oral olarak asetate, propiyonat, bütirat verilmesi, vücut ağırlığının azalmasına ve insülin duyarlılığının artmasına neden olmaktadır. Meksikalı çocukları içeren bir araştırmaya göre, obezitenin normal çocuklara göre daha düşük fekal propiyonat ve bütirat konsantrasyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık olarak, obez bireyler, zayıf bireylere göre daha yüksek fekal KZYA konsantrasyonları, özellikle propiyonat ile ilişkilendirilmiştir. Başka bir çalışma, Hollanda'daki fazla kilolu ve obez insanların zayıf olanlardan daha yüksek dışkı KZYA konsantrasyonlarına sahip olduğunu ve onların daha yüksek bir mikrobiyal enerji kaybına neden olduğu gösterilmiştir<sup>30</sup>.

## Diyabet

KZYA'lar, glikoz homeostazında önemli bir etkiye sahiptir. Bu etki KZYA'lar GPR eksenine dayalı olarak glikozla uyarılan insülin sekresyonunu artırma ve glikozu kontrol etme kapasitesine sahiptir<sup>31</sup>. Propiyonat, in vivo olarak sağlıklı sıçanlarda hepatik glukoz üretimini azaltmak için mukozal GPR43'ü aktive edebilir<sup>32</sup>. Marino ve ark. içme suyuyla bir asetate, bütirat kombinasyonu verilen obez olmayan diyabetik model farelerin tip 1 diyabetten daha az etkilendiği gösterilmiştir<sup>33</sup>. Ayrıca asetate ve bütirat, bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirmiştir. Dahası *Bacteroides* sayısını artırmıştır.

## Böbrek Hastalıkları

Böbrek hastalıkları kısmen, renal enfeksiyon ve hasara karşı fizyolojik yanıt üzerinde etkileri olan ve muhtemelen geri dönüşümsüz böbrek hasarının gelişmesine katkıda bulunan inflamatuvar süreçler tarafından gelişmektedir<sup>34,35</sup>. Artan kanıtlar, KZYA'ların hem deney hayvanlarında hem de hastalarda böbrek hastalıklarında olumlu bir rol oynadığını vurgulamıştır. Asetate veya asetate üreten bakterilerle tedavi, iskemi-reperfüzyon hasar modelinde akut böbrek hasarını hafifletmektedir. Bunun nedeni, KZYA'ların inflamatuvar, reaktif oksijen türlerini, apoptozu ve kromatin modifikasyonunu inhibe etme işlevi olabilir<sup>36</sup>. Sodyum bütiratın uzun süreli oral uygulaması, deneysel bir hayvan modelinde renal antioksidan enzimlerin aktivitesini iyileştirerek akut böbrek hasarını azaltmaktadır<sup>37</sup>. Artan diyet lifi, kronik böbrek hastası sıçanlarda bağırsak epitelyal bağlantılarını önemli ölçüde artırmış, oksidatif stresi ve enflamasyonu azaltmıştır. Ek olarak şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğunu yavaşlatmıştır<sup>38</sup>. Ayrıca genç diyabetik sıçanlara tedavi sonrası bütirat verilmesi, KZYA'ların kreatinin, plazma glukozu ve üreyi düşürmenin yanı sıra renal histolojik değişiklikleri, DNA hasarını ve apoptozu azalttığını göstermiştir<sup>39</sup>. Fakat KZYA'lar ve kronik böbrek hastalıkları arasında hala bir takım olumsuz bulgular vardır. Örneğin bir çalışma, farelerde fizyolojik seviyelerden daha yüksek oral KZYA dozlarının, enflamasyonu indüklemek ve böbrek hidronefrozunu tetiklemek için Th1 ve Th17 hücreleri ürettiğini göstermiştir<sup>40</sup>. KZYA'ların böbrek hastalıkları üzerindeki etkileri esas olarak enflamasyonu azaltmak ve antioksidan aktiviteyi arttırmaktır. Bununla birlikte, KZYA'ların insanda böbrek hastalıklarının remisyonu üzerinde yalnızca dolaylı olumlu etkileri vardır.

Böbrek hastalıkları üzerindeki doğrudan etkilerini tam olarak kavramak ve ayrıca bu mekanizmaları ve etkilerini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## Hipertansiyon

Damar içerisindeki kanın damar duvarına yaptığı yüksek basınca hipertansiyon denir. Hipertansiyon metabolik bir bozukluktur. Hipertansiyonda T hücreleri ve makrofajlar anjiyotensin II ile aktive olur. Bunun sonucunda aktive olan hücreler damar sistemi ve kalp gibi hedef organlara sızarak organ hasarına neden olabilir<sup>41</sup>. Hipertansiyonun neden olduğu organ hasarı, hemodinamik yükün yanı sıra pro ve antiinflamatuvar immün hücrelere bağlıdır<sup>42</sup>. Bağırsak mikrobiyotası ve onların metabolitleri olan KZYA'ların hipertansiyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Fazla tuzlu diyetle beslenen hipertansif bir fare modelinde *Lactobacillus azalmış* ve Th17 hücreleri artmıştır. *Lactobacillus* takviyesinden sonra, hem Th17 hücrelerinin sayısı hem de sistolik kan basıncı azalmıştır. KZYA'lar, vasküler dokulardaki GPR reseptörleri ile etkileşerek hipertansiyonu düşürmektedir<sup>43</sup>. Propiyonat takviyesi, muhtemelen vasküler endoteliumda aktive edilen GPR41 reseptörü nedeniyle Olfr78 geni nakavt fare modelinde kan basıncının düşmesine neden olmuştur. Bartolomaeus ve ark. propionat müdahalesinin, yabanıl tip NMRI ve apolipoprotein E nakavt-eksikliği olan fare modelinde Treg'in azalmasına dayalı olarak sistemik enflamasyonu hafifleterek hipertansif hasardan koruyabileceğini keşfetmişler<sup>42</sup>. Butirat takviyesinin, kronik anjiyotensin II infüzyonu ile indüklenen bir hipertansiyon fare modelinde endotele bağımlı vazodilatasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir<sup>44</sup>. Ganesh ve ark. obstrüktif uyku apnesinin hipertansif sıçan modelinde asetatin kilit bir rol aldığını belirlemiştir<sup>45</sup>. Klinik kanıtlar, mikrobiyal aracılı KZYA'ların anti-hipertansif özelliklere sahip olduğu fazla meyve ve sebze alımının hipertansiyon insidansını azalttığı fikrini desteklemektedir<sup>46</sup>.

## Sonuç

İnsan bağırsak mikrobiyotasının, konakçı bağışıklık sistemini düzenleyen ve toleransı koruyan çevresel bir faktör olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyoz, kanser, otoimmünite ve nörolojik bozukluk gibi birçok hastalıkla ilişkilidir. Bakteriler, konak bağışıklık reaksiyonlarını kısmen metabolitler üreterek yönetirler. Giderek artan çalışmalar, KZYA'lar gibi çeşitli bakteri metabolitlerinin konak reseptörlerini derinden modüle ettiğini ve moleküllerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri gösterilmiştir. Bağırsak bakterilerimiz, butirat, propiyonat ve asetat gibi KZYA'lar üreterek bağırsak mukozasının yapısal bütünlüğünde çok önemli bir rol oynar. KZYA'lar ve reseptörleri, sağlık, beslenme ve immünolojik koşullardaki değişikliklere yanıt vermek için çeşitli sinyaller verir. Daha da önemlisi, çift yönlü bakteriyel metabolitler, enflamatuvar bozuklukları artırmadan enfeksiyonla mücadele etmek için hem toleransı hem de bağışıklığı etkili bir şekilde geliştirmek için çalışır. Patolojik durumlar ve hastalıklar, metabolizmayı ve bağışıklık sistemini düzenleyerek bağırsak bakteriyel disbiyozunu ve bakteriyel KZYA'ların oluşumunu indükleyebilir. Bununla birlikte, sağlık ve hastalıkta bakteri metabolitlerinin bağışıklık düzenleyici aktivitelerini iyi tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, patolojik durumlarda biyobelirteçleri tanımlamak için bakteri KZYA'larının değiştirilmiş bileşiminin belirli bozukluklara nasıl aracılık ettiği değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, artık bakteriyel metabolitlerin ve bakterilerin konağı nasıl etkilediğini inceleyerek bu değişikliklerin hastalıklara nasıl dahil olabileceğini karakterize etmeye başlanmıştır. Ek olarak beşikten mezara yaşam boyu devam eden mikrobiyotanın ne kadar önemli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>47</sup>. Bununla birlikte, çeşitli bakterilerin ve bunların KZYA'larının hastada nasıl kullanılabileceği ve modüle edilebileceğini iyi tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett.* 2009;294:1-8.
2. Fernandes J, Su W, Rahat-Rozenbloom S, Wolever TM, Comelli EM. Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutr Diabetes.* 2014;4:e121.
3. Windey K, De Preter V, Verbeke K. Relevance of protein fermentation to gut health. *Mol Nutr Food Res.* 2012;56:184-96.
4. Vijay N, Morris ME. Role of monocarboxylate transporters in drug delivery to the brain. *Curr Pharm Des.* 2014;20:1487-98.
5. Schönfeld P, Wojtczak L. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *J Lipid Res.* 2016;57:943-54.
6. Kekuda R, Manoharan P, Baseler W, Sundaram U. Monocarboxylate 4 mediated butyrate transport in a rat intestinal epithelial cell line. *Dig Dis Sci.* 2013;58:660-7.

7. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol.* 2020;11:25.
8. Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, Anuar F, Abbaspour A, Tóth M et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Sci Transl Med.* 2014;6:263ra158.
9. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015;277:32-48.
10. Dinan TG, Cryan JF. Microbes, Immunity, and Behavior: Psychoneuroimmunology Meets the Microbiome. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42:178-92.
11. Alvarez-Curto E, Milligan G. Metabolism meets immunity: The role of free fatty acid receptors in the immune system. *Biochem Pharmacol.* 2016;114:3-13.
12. Byndloss MX, Olsan EE, Rivera-Chávez F, Tiffany CR, Cevallos SA, Lokken KL et al. Microbiota-activated PPAR- $\gamma$  signaling inhibits dysbiotic Enterobacteriaceae expansion. *Science.* 2017;357:570-5.
13. Mirzaei R, Bouzari B, Hosseini-Fard SR, Mazaheri M, Ahmadyousefi Y, Abdi M, Jalalifar S et al. Role of microbiota-derived short-chain fatty acids in nervous system disorders. *Biomed Pharmacother.* 2021;139:111661.
14. Ratajczak W, Ryl A, Mizerski A, Walczakiewicz K, Sipak O, Laszczyńska M. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs). *Acta Biochim Pol.* 2019;66:1-12.
15. Morris G, Berk M, Carvalho A, Caso JR, Sanz Y, Walder K, Maes M. The Role of the Microbial Metabolites Including Tryptophan Catabolites and Short Chain Fatty Acids in the Pathophysiology of Immune-Inflammatory and Neuroimmune Disease. *Mol Neurobiol.* 2017;54:4432-51.
16. Hippe B, Zwielenhner J, Liszt K, Lassl C, Unger F, Haslberger AG. Quantification of butyryl CoA:acetate CoA-transferase genes reveals different butyrate production capacity in individuals according to diet and age. *FEMS Microbiol Lett.* 2011;316:130-5.
17. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;7:14691-6.
18. Machiels K, Joossens M, Sabino J, De Preter V, Arijis I, Eeckhaut V et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014;63:1275-83.
19. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly-Y M, Glickman JN, Garrett WS. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341:569-73.
20. Lin MY, De Zoete MR, Van Putten JP, Strijbis K. Redirection of Epithelial Immune Responses by Short-Chain Fatty Acids through Inhibition of Histone Deacetylases. *Front Immunol.* 2015;6:554.
21. Yang W, Yu T, Huang X, Bilotta AJ, Xu L, Lu Y, Sun J, Pan F, Zhou J, Zhang W, Yao S, Maynard CL, Singh N, Dann SM, Liu Z, Cong Y. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun.* 2020;11:4457.
22. Wang G, Yu Y, Wang YZ, Wang JJ, Guan R, Sun Y, Shi F, Gao J, Fu XL. Role of SCFAs in gut microbiome and glycolysis for colorectal cancer therapy. *J Cell Physiol.* 2019;234:17023-49.
23. Tang Y, Chen Y, Jiang H, Robbins GT, Nie D. G-protein-coupled receptor for short-chain fatty acids suppresses colon cancer. *Int J Cancer.* 2011;28:847-56.
24. Singh N, Gurav A, Sivaprakasam S, Brady E, Padia R, Shi H et al. Activation of Gpr109a, receptor for niacin and the commensal metabolite butyrate, suppresses colonic inflammation and carcinogenesis. *Immunity.* 2014;40:128-39.
25. Botticelli A, Vernocchi P, Marini F, Quagliarello A, Cerbelli B, Reddel S, Del Chierico F et al. Gut metabolomics profiling of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients under immunotherapy treatment. *J Transl Med.* 2020;18:49.
26. Coutzac C, Jouniaux JM, Paci A, Schmidt J, Mallardo D, Seck A et al. Systemic short chain fatty acids limit antitumor effect of CTLA-4 blockade in hosts with cancer. *Nat Commun.* 2020;11:2168.
27. Waalen J. The genetics of human obesity. *Transl Res.* 2014;164:293-301.
28. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014;5:3611.
29. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ Jr, Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One.* 2012;7:e35240.
30. Royall D, Wolever TM, Jeejeebhoy KN. Clinical significance of colonic fermentation. *Am J Gastroenterol.* 1990;85:1307-12.
31. Veprik A, Laufer D, Weiss S, Rubins N, Walker MD. GPR41 modulates insulin secretion and gene expression in pancreatic  $\beta$ -cells and modifies metabolic homeostasis in fed and fasting states. *FASEB J.* 2016;30:3860-9.
32. Zadeh-Tahmasebi M, Duca FA, Rasmussen BA, Bauer PV, Côté CD, Filippi BM, Lam TK. Activation of Short and Long Chain Fatty Acid Sensing Machinery in the Ileum Lowers Glucose Production in Vivo. *J Biol Chem.* 2016;291:8816-24.
33. Mariño E, Richards JL, McLeod KH, Stanley D, Yap YA, Knight J et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat Immunol.* 2017;18:552-62.
34. Fraser SD, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmat Obs Res.* 2016;7:21-32.
35. Gabbs M, Leng S, Devassy JG, Monirujjaman M, Aukema HM. Advances in Our Understanding of Oxylipins Derived from Dietary PUFAs. *Adv Nutr.* 2015;6:513-40.
36. Andrade-Oliveira V, Amano MT, Correa-Costa M, Castoldi A, Felizardo RJ, de Almeida DC et al. Gut Bacteria Products Prevent AKI Induced by Ischemia-Reperfusion. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1877-88.
37. Sun X, Zhang B, Hong X, Zhang X, Kong X. Histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity by increasing prohibitin protein expression in rats. *Eur J Pharmacol.* 2013;707:147-54.

38. Vaziri ND, Liu SM, Lau WL, Khazaeli M, Nazertehrani S, Farzaneh SH, et al. High amylose resistant starch diet ameliorates oxidative stress, inflammation, and progression of chronic kidney disease. *PLoS One*. 2014;9:e114881.
39. Khan S, Jena G. Sodium butyrate, a HDAC inhibitor ameliorates eNOS, iNOS and TGF- $\beta$ 1-induced fibrogenesis, apoptosis and DNA damage in the kidney of juvenile diabetic rats. *Food Chem Toxicol*. 2014;73:127-39.
40. Park J, Goergen CJ, HogenEsch H, Kim CH. Chronically Elevated Levels of Short-Chain Fatty Acids Induce T Cell-Mediated Ureteritis and Hydronephrosis. *J Immunol*. 2016;196:2388-400.
41. Rudemiller NP, Crowley SD. Interactions Between the Immune and the Renin-Angiotensin Systems in Hypertension. *Hypertension*. 2016;68:289-96.
42. Bartolomaeus H, Balogh A, Yakoub M, Homann S, Markó L, Höges S et al. Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation*. 2019;139:1407-21.
43. Natarajan N, Hori D, Flavahan S, Steppan J, Flavahan NA, Berkowitz DE et al. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol Genomics*. 2016;48:826-34.
44. Kim S, Goel R, Kumar A, Qi Y, Lobaton G, Hosaka K, et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132:701-18.
45. Ganesh BP, Nelson JW, Eskew JR, Ganesan A, Ajami NJ, Petrosino JF et al. Prebiotics, Probiotics, and Acetate Supplementation Prevent Hypertension in a Model of Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension*. 2018;72:1141-50.
46. Wilck N, Matus MG, Kearney SM, Olesen SW, Forslund K, Bartolomaeus H et al. Salt-responsive gut commensal modulates the TH17 axis and disease. *Nature*. 2017;551:585-89.
47. Dögüş Y, Deami A, Dögüş S, Yönden Z. Beşikten Mezara Yaşam Boyu Devam Eden Mikrobiyota. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2023;32:10-15.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Yusuf Dögüş  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Adana / Turkey  
e-mail: ydogus@cu.edu.tr

**Geliş tarihi/ Received:** 20.07.2023**Kabul tarihi/Accepted:** 13.10.2023