

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ KARDİYOVASKÜLER, ENDOKRİN VE NÖROLOJİK SİSTEMLER ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

The Effects of Gut Microbiota on Cardiovascular, Endocrine, and Neurological Systems

Berrak ERKAN¹  Dilan TEKUZMAN¹  Sena Bade KOLUKISA¹ 

Julide Sedef GÖÇMEN² 

¹ TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA, TÜRKİYE

² TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, ANKARA, TÜRKİYE

ÖZ

Mikrobiyota, bir organizmanın, onun çevresinin ve habitatlarının üzerinde veya içinde yaşayan mikroorganizmaların kolektif topluluğudur. Bu mikroorganizmalar bakterileri, arkeaları, mantarları, virüsleri ve diğer mikroskopik organizmaları içerir. Mikrobiyota genellikle doğal sistemlerde var olan ve konakçı organizma ile karşılıklı bir ilişkiye sahip olan organizmaları ifade eder. Özellikle bağırsak mikrobiyotası bağırsaklarda geniş bir bakteri kolonisi olarak bulunur ve sindirim süreçlerine yardımcı olur. Ayrıca bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynayabilir. Bağırsak mikrobiyotasının daha iyi anlaşılması, çeşitli hastalıkların ve sağlık durumlarının tedavisi ve önlenmesine yönelik potansiyel yeni yaklaşımların keşfedilmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle mikrobiyota ile ilgili araştırma ve keşifler bilim dünyasının ve tıp alanının önemli bir ilgi odağıdır. Bu makalede; bağırsak mikrobiyotasının kardiyovasküler, endokrin ve sinir sistemi üzerindeki etkilerini incelemektedir.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak mikrobiyotası, kardiyovasküler sistem, endokrin sistem, nörolojik sistem

ABSTRACT

The microbiota is the collective community of microorganisms that live on or within an organism, its environment and its habitats. These microorganisms include bacteria, archaea, fungi, viruses and other microscopic organisms. Microbiota generally refers to organisms that exist in natural systems and have a mutualistic relationship with the host organism. In particular, the intestinal microbiota exists as a large bacterial colony in the intestines and helps digestive processes. It may also play an important role in regulating the immune system. A better understanding of the gut microbiota may help discover potential new approaches to the treatment and prevention of various diseases and health conditions. For this reason, research and discoveries related to microbiota are an important focus of interest in the scientific world and the medical field. This article; examines the effects of intestinal microbiota on the cardiovascular, endocrine and nervous systems.

Keywords: Intestinal microbiota, cardiovascular system, endocrine system, neurological system



Yazışma Adresi / Correspondence:

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, ANKARA, TÜRKİYE

Tel / Phone: +905359433616

Geliş Tarihi / Received: 06.12.2023

Dr. Julide Sedef GÖÇMEN

TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, ANKARA, TÜRKİYE

E-posta / E-mail: jgocmen@etu.edu.tr

Kabul Tarihi / Accepted: 27.02.2024

GİRİŞ

Mikrobiyota, bir organizmaya, çevresine ve yaşam alanlarına yerleşmiş olan mikroskopik yaşam formlarının topluluğudur. Bu mikroorganizmalar arasında bakteriler, arkealar, mantarlar, virüsler ve diğer mikroskopik organizmalar bulunur. Mikrobiyota genellikle doğal sistemde var olan ve ev sahibi organizma ile mutualistik bir ilişki içinde olan organizmaları ifade eder. Özellikle sindirim sistemi mikrobiyotası, bağırsaklarda geniş bir bakteri kolonisi olarak bulunur ve sindirim süreçlerine yardımcı olur. Aynı zamanda bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynayabilir. Mikrobiyotayı daha iyi anlamak, çeşitli hastalıkların tespitinde, önlenmesinde ve tedavisinde potansiyel yeni yaklaşımların keşfedilmesine yardımcı olabilir. Bu nedenle, mikrobiyotayla ilgili araştırmalar ve keşifler, bilim dünyası ve tıp alanında büyük bir ilgi odağıdır (1). Bu derleme makalesi, bağırsak mikrobiyotasının kardiyovasküler, endokrin ve nörolojik sistemler üzerindeki etkilerini incelemektedir. Özellikle, bağırsak disbiyozu ile metabolik hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus ve obezite arasındaki ilişki ele alınmaktadır. Ayrıca, antidiyabetik ilaçların bağırsak mikrobiyotası üzerindeki terapötik etkileri, bağırsak mikrobiyotasının glukoz metabolizması, obezite ve infertilite ile olan ilişkisi ve tiroit sağlığı üzerindeki etkilerine, Endokrin

Bozucu Kimyasalların (EDCs) bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisi ve sağlık durumları ile olan ilişkisi, mikrobiyota-nörodejeneratif hastalık bağlantısı, nörotransmitterlerin etkileri ve psikiyatrik hastalıklarla ilişkisi anlatılacaktır (1).

1. Endokrin Sistem

1.1. Tip 2 Diyabetes Mellitus, Antidiyabetik İlaçlar ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak biyotasındaki disbiyoz metabolik hastalıklara ve Tip 2 Diabetes Mellitus (T2DM)'a sebep olur. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyotası *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* ve *Verrucomicrobia* filumlarından oluşmaktadır. Bu filumlar patojenlere karşı koruma, konakçı metabolizmasını düzenleme, safra asidi üretme gibi çeşitli şekillerde konağın bağışıklık modülasyonunda görevlidir. T2DM ile mücadelede çeşitli antidiyabetik ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlar metformin, peptid-1 reseptör agonistleri (GLP-1), dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörleri, sodyum-glukoz ko-transporter -2 (SGLT-2) inhibitörleri, alfa-glukozidaz inhibitörleri ve sülfonilüreanlardır (1-4). Tablo 1'den anlaşılacağı üzere antidiyabetik ilaçların birçoğu bağırsak mikrobiyotasının gelişimi üzerine olumlu etkiler oluşturarak ve T2DM'nin yol açtığı hasarların giderek azalmasını sağlamaktadır (1).

Tablo 1: Antidiyabetik ilaçların bağırsaktaki popülasyonu üzerine etkisi

Antidiyabetik ilaçlar	Kullananlar	Kullanmayanlar
Metformin	<i>Proteobacteria</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Blaustria</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Megasphrea</i> , <i>Butyrihribo</i> , <i>Akkermansia Muciniphila</i>	
Glp-1 reseptör agonistleri	Liraglutat: <i>Blautria</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>AkkermansiamMuciniphila</i> Dulaglutat: <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i>	Liraglutat: <i>Romboutsia</i> , <i>Ruminiclostridium</i> , <i>Erysipelotrichaceae</i>
Dpp-4 inhibitörleri	Sitagliptin: <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> Vildagliptin: <i>Lactobacillus</i> Linagliptin: <i>Proteobacteria</i>	Saksagliptin: <i>Candidatus</i> , <i>Arthromitus</i> Vildagliptin: <i>Oscillibacteria</i> Linagliptin: <i>Bacteroidetes</i>
Sgl-2 inhibitörleri	Dapaglifozin: <i>Oscillibacteria</i> , <i>Akkermansia muciniphila</i> Canaglifozin: <i>Bacteroidetes/Firmicutes</i> , <i>Alloprevotella</i>	Canaglifozin: <i>Helicobacteria Mucisprillum</i>
Alfa-glukozidaz inhibitörleri		<i>Bacteroidetes</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Firmicutes</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Actinobacteria</i>
Sülfonilüreanlar		<i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i>

GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1, DPP-4: Dipeptidil peptidaz-4, SGLT-2: Sodyum-glikoz kotransporter-2

1.2. Glukoz Metabolizması, Kısa Zincirli Yağ Asitler (SCFAs) ve Bağırsak Mikrobiyotası

T2DM sonucu bozulan bağırsak mikrobiyotası glukoz metabolizmasında da olumsuz etkilere yol açmaktadır. 40 takson-glikoz ve 17 takson-insülin ilişkisinden görüleceği üzere kısa zincirli yağ asitleri (SCFAs) üzerinden çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. *Akkermansia muciniphila*; asetat ve propriat üreten müsün parçalayan bir bakteridir. Bu sebeple dolaşımdaki asetatla ilişkili olup dışkıda SCFA ölçümü üzerinde etkilidir. Bu bakterinin artışı; açlık glikozunu, insülin direnci ve konsantrasyonunu, HbA1C 'yi düşürüp glisemik ve insülinemik ölçümün artmasını sağlar (1).

Adipoz ve metabolik sendromun, glikozla ilişkisine dair kesin kanıtlar bulunmamış bakteriler ise; *Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium leptum*, *Faecebacterium*, *Oscillospira*'dir. Hiçbirinde majör fermentasyonla üretilen bütinat ölçülmemiştir ve bu taksonların açlık ve yemek sonrası glikoz metabolizmasının etkilerini SCFAs'larla göstermiştir. Glikoz ve prediyabetle ters tutarlı ilişkisi olanlar; *F. prausnitzii*, *C. leptum*, *Faecebacterium*, olarak bulunmuştur. *Oscillospira* 'nin ise; Obezite ve insülin direnciyle ters tutarlı ilişki gösterdiği incelenen yayınlardan çıkarılmaktadır (1,3).

Bifidobacterium longum ' un glikoz metabolizmasındaki ilişkisine bakıldığında ise asetat ya da SCFAs ölçülmemiştir ve insülinle ters tutarlı ilişkisi olduğu görülmüştür. Bunlarla beraber *Dorea* 'nın glikozla tutarlı pozitif ilişkisi olduğu görülmüştür. Bu taksonların SCFAs'larla ilişkisine bakıldığında süksinatla ilgili herhangi bir çalışma yapılmamasına rağmen asetatla ilgili ilginç sonuçlar gözlemlenmiştir. Dolaşımdaki asetatla *Oscillospira* ve *A. mucniphia* 'nın doğru orantılı bir bağlantısı olduğu; asetatın doğrudan üretiminde ise *Dorea* 'nın doğru orantılı bir ilişkisi olduğu gözlemlenmiştir (1,3).

1.3. Obezite ve Bağırsak Mikrobiyotası

Yapılan fare deneylerinden çıkarılan sonuçlar diyetin, bağırsak mikrobiyotasındaki obeziteyle ilişkili değişikliklere katkıda bulunan ana faktör olduğunu göstermiştir. *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının obez farelerde pozitif korelasyon gösterdiği ve normal diyetle beslenmeye başlanınca bu miktarın azalıp normale döndüğü görülmüştür. Obez ikiz ve zayıf ikiz farelerle yapılan bir deneyde obez ikiz farelerde yağ dokusunun daha çok olduğu ve zayıf + obez farelerde *Bacteroidetes* üremesinin gerçekleştiği ve SCFAs üretimini arttırdığı görülmüştür (1,3).

Bununla birlikte yapılan deneylerle probiyotik ve prebiyotik takviyesinin mikrobiyotayı dengelemek için önemli terapötörler olduğu söylenebilmektedir. Her ne kadar bebeklerde olumlu ya da olumsuz bir kanıt gözlemlenmese de çocuk, yetişkin ve yaşlılarda mikrobiyotada kalite farklılıkları oluştuğu görülmüştür.

Probiyotiklerin; yağ kütlesi ve kilo alımını azaltıp homeostazı ve glikoz aracılı insülin sekresyonunu yükselterek mikrobiyotayı dengeleyip faydalı canlı mikroorganizma popülasyonunu arttırdığı; prebiyotiklerin ise inülin, galacto-oligosaccharides (GOS), fructo-oligosaccharides (FOS) ile kolondaki komensal bakterileri çoğaltıp inflamasyonu azalttığı görülmüştür (1,3).

1.4. Endokrin Zedeleyici Toksinler (Edc) ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotasının gen ekspresyonunu bağırsak filiyası olan *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve *Vernucomicos* oluşturur. Bu gen ekspresyonu farklı enzimatik proteinleri kodlamada ve Holst fizyolojisinin düzenlenmesinde görevlidir (1).

Bağırsak mikrobiyotası prenatal dönemde oluşmaya başlar. Beslenme, emzirme, doğum şekli de bağırsak mikrobiyotasında oldukça etkilidir. Yani bebeklerdeki mikrobiyotanın maternal mikrobiyotaya bağlı olduğu söylenebilir. Bebek bağırsak mikrobiyotası, bebekte obeziteye, immünoinflamatuvar hastalıklara, nörokognitif hastalıklara karşı koruma sağlar (1,2).

Endokrin zedeleyici toksinler (EDC) bağırsak mikrobiyotasına zarar veren toksinlerdir. Bunlar toksin etkilerini, endojene bağlanıp östrojen ve androjeni taklit ederek yapar. Bağırsak mikrobiyotasını bozan bu toksinlere; biflen, paraben, filoestrojen, metal, triclosen, triclorocarbon, fitalat ve bisfenol A (BPA) örnek verebilir. EDC'lerin bağırsak mikrobiyotasıyla olan etkileşiminde 3 temel mekanizma mevcuttur.

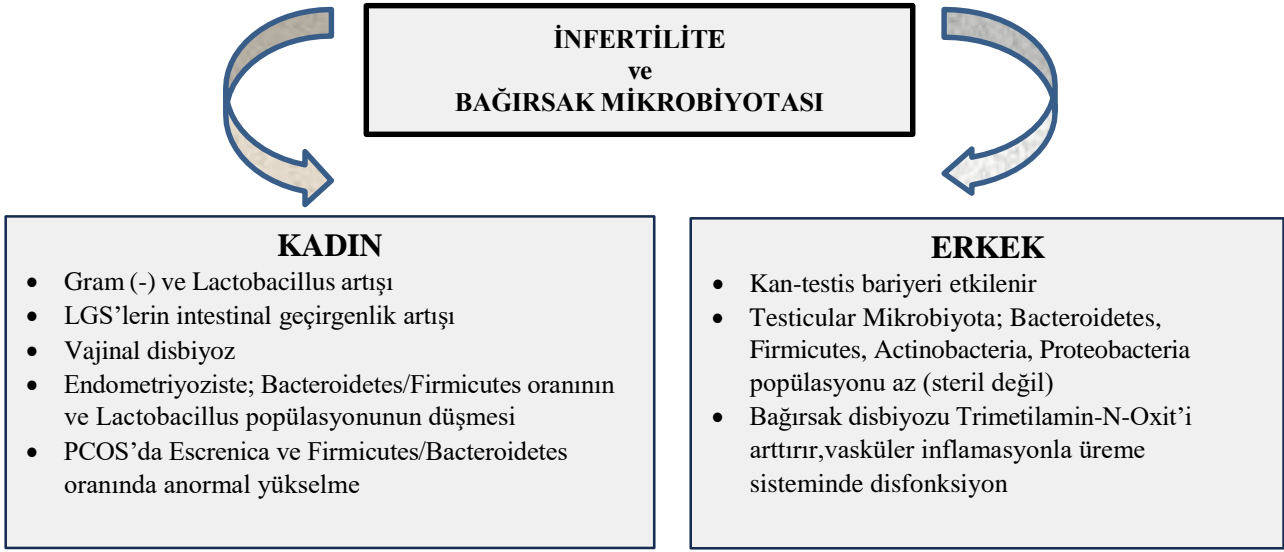
- Ksenobiyotikler direk distal bağırsağa gelip transfer olabilirler,
- Direk bağırsak mikrobiyotasını değiştirip simbiyotik etki yapabilirler,
- Direk bağırsak mikrobiyotasındaki enzim aktivitesini etkileyebilirler.

EDC'lerin zararlı etkilerinden bazıları arasında; postnatal yenidoğan bebeklerde, *Bifidobacterium longum* popülasyonunu düşürdüğü, BPA'ya maruz kalan hastalarda östrojenik defekt ve oksidatif strese bağlı bakteri popülasyonunu yükselttiği sayılabilmektedir (1,2).

1.5. İnfertilite ve Bağırsak Mikrobiyotası

Sağlıklı bağırsak mikrobiyotası ve immün sistem, fertilitate üzerinde de etkilidir. Ancak disbiyozla, endometriyozis, Polikistik over sendromu (PCOS), insülin direnci ve obezite oluşumuyla infertilite meydana gelmektedir (3).

Şekil 1'de bağırsak mikrobiyotasının kadın ve erkekte infertilitesi üzerine olan etkileri açıklanmıştır. Görüleceği üzere bağırsakta meydana gelen disbiyoz genital sistemlerde de çeşitli disbiyoz ve hastalıklara sebebiyet vermektedir (1,2,4).



Şekil 1: Kadın ve erkekte, bağırsak mikrobiyotası infertilite ilişkisi

1.6. Tiroid ve Bağırsak Mikrobiyotası

Tiroid, bağırsak geçirgenliğini artırarak bakterilerin üremesinde ve proinflamatuvar güçlerin geçişinde rol almaktadır. Örnek verecek olursak hipotiroidli hastalarda bağırsakta disbiyoz ve buna bağlı bakteriyel aşırı artış oluşmaktadır. Hashimoto, Graves gibi hastalıklar ise, *Lactobacillacea* ve *Bifidobacteri* popülasyonunun azalmasına sebep olmaktadır. Beslenmenin bağırsak mikrobiyotasının gelişimine etkisi oldukça önemlidir (1,5,6,7).

Tablo 2'de görüldüğü gibi, aldığımız besinlerin tiroid ve hormon salgısı üzerine etkileri güçlüdür (6). Her ne kadar Tablo 2'de bu unsurların fonksiyonları ve eksikliğinde oluşabilecek durumlar yazıyor olsa da bağırsak mikrobiyotası için etkileri şöyledir: Selenyum takviyesi mikrobiyota çeşitliliğini arttırmaktadır, demir ve iyot, özellikle *Bifidobacterium*'un azaltılmasıyla mikrobiyota çeşitliliğinin düşmesine sebep olmaktadır. Probiyotikler ise; *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'un sayıca artmasına yardımcıdır (2).

Tablo 2: Çeşitli besinlerin fonksiyonları ve eksikliklerinde oluşabilecek durumlar

Besin	Fonksiyon	Eksikliğinde Oluşabilecek Durumlar
Çinko	Tiroidin çalışması ve homeostazisinde görevlidir.	Hipertiroidizm meydana gelir.
Demir	İyot kullanımı ve tiroid hormon sentezinde görevlidir.	Tiroid hormonunun sentezi, deposu, salgısı bozulur.
D vitamini	Bağışıklık düzenleyicidir (tiroidi etkiler).	
İyot	Tiroid hormon sentezinde görevlidir.	Guatr, tiroid nodülü, kanser oluşumunda artış meydana gelir.
Probiyotikler	TSH'un düşmesinde görevlidir.	
Selenyum	Mikrobiyota çeşitliliğinde görevlidir.	Tiroid hormon sentezinde azalma meydana gelir.

2. Kardiyovasküler Sistem

Kardiyovasküler sistem, intestinal disbiyoz sonucu zarar gören sistemlerden birisidir. Bağırsak mikrobiyotasının kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi yapısındaki mikroorganizmaların prosklerotik ya da antisklerotik

olmasından kaynaklanmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının konağın kardiyovasküler sağlığına etkisi mikroorganizmalar tarafından salgılanan metabolik enzimler ve ürünleri üzerinden olabileceği gibi

aralarındaki oranın korunması/bozulması ile de olabilmektedir (8).

Bağırsak mikrobiyomu sentezlediği, biyoaktif metabolitlerin ateroskleroz üzerinde etkili olması nedeniyle tıpkı bir endokrin organ gibi davranır. Miyokard infarktüsü (Mİ), felç veya ani ölüm gibi kardiyovasküler hastalıklar (KVH) aterosklerotik plakların ruptürüne bağlı olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında bağırsak mikrobiyomundan sentezlenen bazı metabolitlerin, karnitinin metaboliti olan trimetilaminoksit (TMAO), fenilalanin metaboliti olan fenilasetil glutamin ve lipid metaboliti olan safra asitleri, aterosklerotik hastalıklar üzerindeki etkileri pek çok çalışmada incelenmiştir (8).

Geçtiğimiz yıllarda, aterosklerotik KVH tedavisi yoğun olarak LDL seviyelerini düşürme stratejileri veya bilinen diğer aterosklerotik risk faktörlerinin kontrolü olarak hedeflenmiştir. Bu tedavi yöntemleri uzun yıllar mortalite oranlarını düşük tutsa da son yıllarda tedavide yanıt almakta yetersiz kalmaktadır. Yapılan klinik çalışmalar ve hayvan çalışmaları sonucu elde edilen veriler sonucu bağırsak mikrobiyomunun, KVH üzerinde tedavi edici, hatta hastalık önleyici bir faktör olabileceğini düşünülmüştür. Bağırsak mikrobiyomunun bu etkisi temel olarak 2 yol üzerinden açıklanabilmektedir. Bir yandan TMAO, safra asitleri ve aromatik aminoasitlerin metabolitlerinin ateroskleroz gelişimine etkilerinin olduğu incelenirken, bir yandan da kısa zincir aminoasitler ve poliaminlerin ateroskleroza karşı koruyucu özelliği de öne çıkmaktadır. Öte yandan kardiyovasküler yanıtı iyileştirmek adına bu metabolitleri doğrudan hedefleyen yeni terapötik metotlardan bahsedilmektedir. Bağırsak kökenli TMAO seviyelerinin safra asit reseptörü olan farnezoid X reseptörünü (FXR) hedeflediği yönünde araştırmalar mevcuttur. Bu 2 yolun bize gösterdiği sonuçlardan biri de bağırsak mikrobiyom metabolit yollarına ait enzim ve reseptörlerin potansiyel yeni ilaç hedefi olduğudur (8,9).

2.1. Ateroskleroz ve Bağırsak Mikrobiyotasi

Ateroskleroz, genellikle çocukluk ve gençlik yıllarında başlar ve yıllar içinde yavaş yavaş ilerler. Aterom plakları, damarların iç duvarlarında iltihaplanmaya da neden olabilir. Bu iltihaplanma, damarların daha fazla daralmasına ve daha fazla plak oluşumuna yol açabilir. *Campylobacter*, *Candida* ve *Shigella* cinsi bakteriler, aterom plak enfeksiyonunun ciddiyeti ile ilişkilendirilmektedir (8).

Yapılan metagenomik analizler doğrultusunda aterosklerozlu bireylerde *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu, aterom plakların yapısında *Actinomyces collinsella* türü bakterilerin bulunduğu gözlemlenmiştir. Bu metagenomik çalışmalarda ayrıca aterosklerozlu hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla *Chryseomonas* ve

Helicobacter düzeylerinin daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık bireylerdeki *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* düzeylerinin düşük konsantrasyonları ateroskleroza arttırıcı bir faktör olarak kaydedilmiştir. Ateroskleroz patogenezi açısından yüksek önem taşıdığı düşünülen mikroorganizma olarak da *Akkermansia muciniphila* gösterilmiştir (9).

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların saptanmasında bazı bakterilerin biyomarker olarak kullanılabilmesi yönünde bulgular mevcuttur. Bu biyomarkerler arasında yüksek oranda *Bacteroidetes* cinsi bulunurken, tam tersi düşük konsantrasyonlarda *Prevotella* ve *Bacteroides* bulunmaktadır (9). Biyomarker olarak kullanılabilme eğiliminde olan taksonomik gruplar arasında ise *Prevotella*, *Eubacterium*, *Ruminococcus gnavus*, *Streptococcus*, *Bacteroides*, *Lactobacillus* ve *Lachnospiraceae* yer almaktadır (10,11).

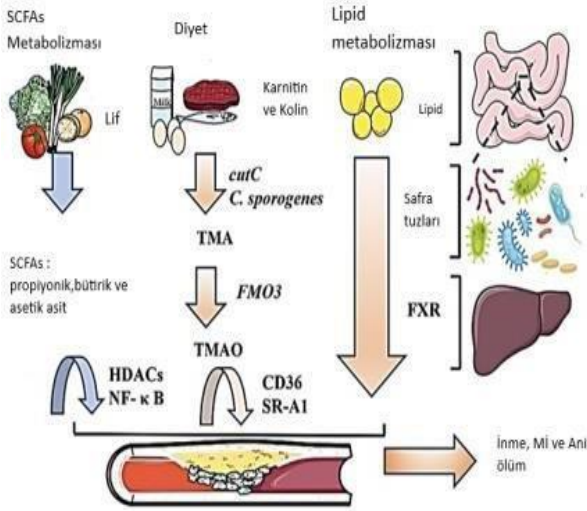
TMAO metil gruplarının oksidasyonu ile oluşan organik bir bileşiktir. TMAO, bağırsak bakterileri tarafından üretilir ve kan dolaşımına geçerek kardiyovasküler sistem üzerinde çeşitli etkilere sahip olur (8). TMAO, plakların oluşumunu aktive eder ve kan pıhtılaşmasına neden olur. Ayrıca kan basıncını ve kolesterol seviyelerini yükseltir. Bu nedenle, TMAO, kalp krizi ve felç riskini artırır (8). TMAO'nun sentezinde görevli bakteriler, *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* ailelerine aittir. Bu bakteriler, metil gruplarını oksidasyon yoluyla TMAO'ya dönüştürürler. TMAO'nun üretimi, diyet, ilaçlar ve yaşlılık gibi faktörler tarafından etkilenebilir (8).

TMAO'nun kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri, hayvan ve insan çalışmalarında gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında, TMAO'nun plakların oluşumunu arttırdığı, kan pıhtılaşmasına neden olduğu ve kan basıncını ve kolesterol seviyelerini yükselttiği gösterilmiştir. İnsan çalışmalarında, TMAO seviyeleri yüksek olan kişilerin, TMAO seviyeleri düşük olan kişilere göre kalp krizi ve felç riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

TMAO seviyelerini düşürmek için diyet, kolesterol düşürücü ilaçlar tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca, TMAO seviyesini düşürmek, yaşam tarzı değişiklikleri, düzenli egzersiz, sigara içmemeyi ve kilo kontrolü yapmayı içerir (8).

Şekil 2'de TMAO, SCFA ve FXR'nin KVH üzerine etki mekanizmaları gösterilmektedir (12).

Bağırsaktaki karnitin, fosfokolin veya kolin diyet kaynakları, *C. sporogenes*'in cutC enzimi tarafından trimetilamin (TMA) üretmek için metabolize edilir. TMA portal dolaşıma girer ve daha sonra karaciğerde monoamin oksidaz 3 (FMO3) tarafından TMAO üretmek için oksitlenir. TMAO, böbrekler tarafından idrarla atılan bir terminal metabolittir (13).



Şekil 2: Trimetilaminoksit, kısa zincirli yağ asitlerinin ve farnesoid X reseptörünün kardiyovasküler hastalıklar üzerine etki mekanizmaları (12)

TMAO: "Trimethylamine N-oxide", SCFA: "Short-chain fatty acids", FXR: "Farnesoid X receptor", FMO3: "Flavin-containing monooxygenase 3", HDAC: "Histon dasetilaz", SR-A1: "Scavenger Receptor-A1", NF-κB: "Nuclear Factor kappa B"

TMAO konsantrasyonu, KKH için bir risk faktörü olmasına ek olarak stabil kalp hastalarının ve KKH kökenli felçlerin de prognozunda önemli bir belirteç olmaktadır. Klinik çalışmalarda açlık TMAO seviyelerinin yükselmiş olarak kaydedilmesi, kan örneği alınan bireylerin majör advers kardiyak olay yaşama şansının daha yüksek olduğunu göstermektedir (13).

3. Nörolojik Sistem; Psikiyatrik Etkiler

Bağırsak mikrobiyota dengesizliklerinin Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, Otizm Spektrum

Bozukluğu, Epilepsi ve Majör Depresif Bozukluk gibi çeşitli nörolojik hastalıklarda görüldüğü belirtilmektedir (14-19). Bağırsaktaki bakterilerin çeşitliliği, mikrobiyotadan türetilen metabolitlerin, nörotransmitterlerin ve kısa zincirli yağ asitlerinin miktarını da belirler. Bu özellikler; bağırsak mikrobiyotasının beyinle nöral iletişim, endokrin sinyalleme hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini dahil ve bağışıklık sistemi (sitokinler) yoluyla iletişim kurabilen bir sinyal molekülleri ortamı oluşturur (17,22-24).

3.1. Nörotransmitterler ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak mikrobiyotası, konakçıya enerji ve besin sağlarken aynı zamanda beyindeki ilgili nörotransmitterlerin veya öncüllerinin konsantrasyonlarını etkileyebilen nöroaktif metabolitler de üretir. Bazı bağırsak bakterileri de nörotransmitterlerin sentezini ve salımını düzenleyebilir (14-16).

Kısa zincirli yağ asitleri ve safra asitlerinin yanı sıra, bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolitlerin glutamat, GABA, serotonin ve dopamin gibi bazı nörotransmitterleri içerdiği son çalışmalarla gösterilmiştir (15,16,23).

Glutamat, bağırsaktaki bir enteroendokrin hücre alt popülasyonu tarafından sentezlenmekte ve vagus siniri yoluyla beyne hızlı sinyaller iletmek için kullanılmaktadır. İnsan vücudundaki dopaminin büyük bir kısmı bağırsakta sentezlenir (15,16,23).

Tablo 3 ve 4'de, nörotransmitterler ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki gösterilmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının ürettiği metabolitlerin nörotransmitter düzeylerini nasıl etkilediği ve nörolojik bozukluklar üzerindeki potansiyel etkileri bu tablolarda özetlenmektedir.

Tablo 3: Mikroorganizmaların nörotransmitter ve diğer faktörlerle ilişkisi

Mikroorganizmalar	İlgili Faktörler
Bağırsak mikrobiyotası	- Glutamat, GABA, serotonin, dopamin, asetilkolin ve iz aminler gibi nörotransmitterler ve ön maddeleri üretir
Clostridia	- Kolinik enterochromaffin hücrelerindeki tryptophan hidroksilaz 1 (TPH1) gen ekspresyonunu artırarak serotonin sentezini destekler
Providencia	- Tyramini sentezler, C. elegans'da tyramine β-hidroksilaz enzimi varsa oktopamine dönüşebilir
Staphylococci	- GABA, asetilkolin, dopamin ve serotonin gibi nörotransmitterleri üretir
Paenalcigenes hominis	- Vagus siniri aracılığıyla beyne girebilecek ekstrasellüler veziküller salgılar, bunlar beyinde bilişsel bozukluğa neden olabilir
Bacteroides fragilis	- Bazı bağırsak mikroplarının hayatta kalması için kritik bir büyüme faktörü sağlar, GABA sentezi için gereklidir
Parabacteroides	- GABA sentezler
Eubacterium	- GABA sentezler
Bifidobacterium	- GABA sentezler

Tablo 4: Nörotransmitterlerin bağırsak mikrobiyotası ile ilişkisi

Nörotransmitter Bağırsak Mikrobiyotası İlişkisi

Glutamat	Bağırsaktaki enteroendokrin hücrelerin sentezlediği ve vagus siniri yoluyla beyne hızlı sinyaller aktardığı nörotransmitter.
Dopamin	Bazı bağırsak bakterileri, insan bağırsağında dopamin üretir ve vücuttaki dopaminin büyük kısmı bağırsakta sentezlenir.
Serotonin	Bağırsak mikrobiyotası, GABA, serotonin ve dopamin gibi bazı nörotransmitterlerin düzenlenmesinde rol oynayabilir. Depresyonlu hastalarda artmış bağırsak sızıntısı ve bakteriyel translokasyon sergilenir, bu da düşük seviyeli enflamatuvar reaksiyonun beyin fonksiyonunu etkileyebileceğini ifade eder.
GABA	Bağırsak mikrobiyotasında Bacteroides tarafından üretilen GABA, depresyonlu hastalardaki nörotransmitter seviyelerini etkileyebilir.

3.2. Nöropsikiyatrik Bozukluklar ve Bağırsak Mikrobiyotası

Bağırsak-beyin eksenini ve nöropsikiyatrik bozukluklar; Alzheimer ve Parkinson hastalıklarında bağırsak mikrobiyotasının değiştiği ve sindirim sistemi bozukluklarıyla ilişkilendirildiği bulunmuştur. Anksiyete ve depresif bozukluklarda da bağırsak mikrobiyotasının rol oynadığı ve prebiyotik/probiyotik tedavilerin potansiyel bir tedavi yaklaşımı olduğu belirlenmiştir. Şizofreni hastalığında dopamin

sistemindeki düzensizliklerle bağırsak mikrobiyotasındaki bakteri türleri arasında ilişki bulunmuş ve mikrobiyota tedavisinin hastalığın tedavisinde düşünülebileceği öne sürülmüştür (15, 16, 23, 24). Tablo 5 ve 6'da bağırsak mikrobiyotasının çeşitli nörolojik hastalıklar ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkisi, nörotransmitterlerin düzenlenmesi, prebiyotikler ve probiyotiklerin rolü gibi bilgiler topluca özetlenmektedir.

Tablo 5: Nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilendirilen mikroorganizmalar ve mikroorganizmaların etki/bulgularının incelenmesi

Nöropsikiyatrik Bozukluklar	İlişkilendirilen Mikroorganizmalar	Etkileri/Bulguları
Alzheimer hastalığı	<i>Chlamydomypha pneumoniae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Escherichia/Shigella</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Ruminococcus</i>	<i>B. longum</i> ve <i>Lactobacillus spp.</i> Alzheimer hastalarında bilişsel işlevde düzelmeye sağlamıştır.
Anksiyete	<i>Lactobacillus plantarum</i>	<i>Lactobacillus plantarum</i> tedavisi, stresi azaltır.
Otizm spektrum bozukluğu	<i>Bacteroides</i> , <i>Megamonas</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Flavonifractor</i> , <i>Escherichia/Shigella</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Akkermansia</i> , <i>Dialister</i>	Otizimli bireylerde <i>Desulfovibrio</i> ve <i>Clostridium</i> oranı daha düşüktür.
Bipolar bozukluk	<i>Firmicutes</i> ve <i>Bifidobacterium lactis</i> suşları	Bipolar bozukluk hastalarında <i>Firmicutes</i> ve <i>Faecalibacterium spp.</i> düşük düzeyde bulunmuştur. <i>Bifidobacterium lactis</i> suşları, bipolar bozukluk tedavisinde pozitif etki göstermiştir.
Majör depresif bozukluk	<i>Clostridium butyricum</i>	<i>Clostridium butyricumun</i> antidepresanlarla birlikte kullanımının depresyon semptomlarında önemli bir düzelmeye sağladığı görülmüştür.
Parkinson hastalığı	<i>Akkermansia</i> , <i>Catabacter</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Prevotellaceae</i> , <i>Blautia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Lachnospira</i>	Parkinson hastalarında <i>Prevotellaceae</i> oranı daha düşüktür. Parkinson hastalarına probiyotikler (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. reuteri</i> ve <i>Lactobacillus fermentum</i>) uygulandığında, tedavi sonrasında hareketlerde iyileşme görülmüştür.

Tablo 6: Mikrobiyotanın incelenen tüm konuların bileşimi

Konu	İlişkili Nörolojik Hastalıklar/Nöropsikiyatrik Bozukluklar	Etkileri ve Bulgular
Nörotransmitterler ve mikrobiyota	- Glutamat, Dopamin, Serotonin, GABA	- Mikrobiyotanın nörotransmitter seviyelerini etkileme potansiyeli vardır.
Bağışıklık ve inflamasyon ilişkisi	- Proinflamatuvar sitokinler, İnflamasyon İndükleyiciler	- Mikrobiyota, bağışıklık sistemi ve inflamasyonun düzenlenmesinde rol oynar.
Prebiyotikler ve probiyotikler	- Bağırsak sağlığı ve düzenli fonksiyon	- Prebiyotik ve probiyotik takviyeleri, nöropsikiyatrik bozukluklarda olumlu etkilere sahiptir.

Yakın tarihli bir çalışma, yaşlı insanlar tarafından yapılan düzenli egzersizin Alzheimer hastalığına karşı koruyucu olduğunu, bilişin gerilemesini yavaşlattığını göstermiştir (18,20,22). Yine yakın tarihli bir inceleme, *Firmicutes* ve *Actinobacteria*'yı egzersize yanıt veren ana filum olarak tanımlamıştır ve egzersizin etkili olduğu sonucuna varmıştır (20,21). Kang ve ark.'ın fareler üzerinde yaptığı egzersiz çalışmasında egzersizin hafızada iyileşme ve bağırsak mikrobiyal topluluğunda ciddi bir değişim yarattığını da göstermiştir (22). Tablo 7'de mikroorganizmaların egzersiz ile ilişkisi gösterilmektedir.

Tablo 7: Mikroorganizmaların egzersiz ile ilişkisi

Mikroorganizmalar	Mikroorganizmalara Bağlı Faktörler
<i>Firmicutes</i>	- Egzersizle artar
<i>Bacteroidetes</i>	- Egzersizle azalır
<i>Tenericutes</i>	- Egzersizle azalır
<i>Ruminococcaceae</i>	- Bağlamsal hafıza iyileştirmesiyle ilişkilendirilir
<i>Lachnospiraceae</i>	- Bağlamsal hafıza iyileştirmesiyle ilişkilendirilir
<i>Eubacteria</i>	- Egzersizle artar
<i>Roseburia</i>	- Egzersizle artar
<i>Clostridia</i>	- Egzersizle artar
<i>Prevotella</i>	- Egzersizle azalır
<i>Bacterioides</i>	- Egzersizle azalır

Bunun yanında bağırsak disbiyozunun Alzheimer, Parkinson, Huntington ve motor nöron hastalığı ve bazı diğer nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu da kanıtlanmıştır (24).

Bağırsak bakterileri gastrointestinal sistemde sindirim, ekstrasikyon ve absorpsiyon gibi temel sürecin düzenleyicisi rolündedir. Aynı zamanda kommensal bakterilerin, patojenik bakterilere karşı bir ilk bağışıklık tepkisini güçlendirdiğine ait kanıtlar da mevcuttur (22,24).

Bağırsak mikrobiyotası ve endokrin sistem birbirlerini çeşitli yönlerde etkilemiştir. Glukoz metabolizmasındaki herhangi bir değişiklik (genetik, beslenme, uzun süreli obezite) ve bu değişiklikliğin bozulması için alınan ilaçların bağırsakta disbiyoz yaptığı görülmüştür. Diğer endokrin organlarda da (tiroid, üreme sistemi gibi) benzer etkiler oluşmuştur. Bağırsak mikrobiyotunun kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı veya azalttığı yayınlarda görülmüştür, sebebinin ise bağırsak mikrobiyomu tarafından üretilen metabolitler ya da safra asitleri olduğu görüşü öne çıkmaktadır. Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini ve çeşitli nörolojik/nöropsikiyatrik bozukluklar ilişkisinin incelenmesinde çalışmalar; bağışıklık sistemi, vagus siniri ve mikrobiyal metabolitler gibi farklı yollar aracılığıyla mikrobiyota-konak etkileşimlerinin rolünü vurgulamaktadır. Prebiyotikler ve probiyotikler nöropsikiyatrik bozuklukların yönetiminde umut verici bir potansiyele sahip olduğunu destekler çalışmalar mevcuttur. Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin sağlık ve hastalık üzerindeki etkisini anlamak, terapötik hedeflerimizi netleştirecek ve hedefe yönelik müdahalelere yol açacaktır gibi görünmektedir.

Çatışma Beyanı: Yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı: Ana fikir/Planlama: BE, DT, SBK, JSG; Analiz/Yorum: BE, DT, SBK; Veri Sağlama: BE, DT, SBK, JSG; Yazım: BE, DT, SBK, JSG; Gözden Geçirme ve Düzeltme: BE, DT, SBK, JSG; Onaylama: JSG

Destek ve Teşekkür Beyanı: Yoktur.

KAYNAKLAR

1. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med.* 2016;8(1):42.
2. Fabozzi G, Rebuzzini P, Cimadomo D, et al. Endocrine-disrupting chemicals, gut microbiota, and human (In) fertility-It is time to consider the triad. *Cells.* 2022;11(21):3335.
3. Palmnäs-Bédard MSA, Costabile G, Vetrani C, et al. The human gut microbiota and glucose metabolism: A scoping review of key bacteria and the potential role of SCFAs. *Am J Clin Nutr.* 2022;116(4):862-874.

4. Kant R, Chandra L, Verma V, et al. Gut microbiota interactions with anti-diabetic medications and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *World J Methodol.* 2022;12(4):246-257.
5. Liu Q, Sun W, Zhang H. Interaction of gut microbiota with endocrine homeostasis and thyroid cancer. *Cancers.* 2022;14(11):2656.
6. Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, Amrein K. Thyroid-gut-axis: How does the microbiota influence thyroid function? *Nutrients.* 2020;12(6):1769.
7. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res.* 2020;30:492-506.
8. Hassan D, Zahra T, Kanaan G, Khan MU, Mushtaq K, Nashwan AJ, Hamid PF. The impact of gut microbiome constitution to reduce cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol.* 2023;48(2):101459.
9. Liu Y, Zheng G, Jin X, Fan T, Chen Z, Sheng X. Influence of gut microbiota and trimethylamine N-oxide in patients with coronary heart disease. *Int Heart J.* 2022;63(4):683-691.
10. Jie Z, Xia H, Zhong SL, et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2017;8(1):845.
11. Hodzic A, Oudah M. Microbiome classification for heart disease detection," 2022 IEEE 22nd International Conference on Bioinformatics and Bioengineering (BIBE), Taichung, Taiwan, 2022;237-242.
12. Cao H, Zhu Y, Hu G, Zhang Q, Zheng L. Gut microbiome and metabolites, the future direction of diagnosis and treatment of atherosclerosis? *Pharmacol Res.* 2023;187:106586.
13. Ufnal M, Zadło A, Ostaszewski R. TMAO: A small molecule of great expectations. *Nutrition.* 2015;31(11-12):1317-1323.
14. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of neurotransmitters by the gut microbiota and effects on cognition in neurological disorders. *Nutrients.* 2021;13(6):2099.
15. Castillo-Álvarez F, Marzo-Sola ME. Role of the gut microbiota in the development of various neurological diseases. *Neurologia (Engl Ed).* 2022;37(6):492-498.
16. Generoso JS, Giridharan VV, Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Braz J Psychiatry.* 2021;43(3):293-305.
17. Westfall S, Lomis N, Kahouli I, Dia SY, Singh SP, Prakash S. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: Deciphering the gut brain axis. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74(20):3769-3787.
18. Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, et al. Physical activity and Alzheimer disease: A protective association. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(8):999-1020.
19. Du Z, Li Y, Li J, Zhou C, Li F, Yang X. Physical activity can improve cognition in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Interv Aging.* 2018;13:1593-1603.
20. Dalton A, Mermier C, Zuhl M. Exercise influence on the microbiome gut brain axis. *Gut Microbes.* 2019;10(5):555-558.
21. Mitchell CM, Davy BM, Hulver MW, Neilson AP, Bennett BJ, Davy KP. Does exercise alter gut microbial composition? A systematic review. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2019;51(1):160-167.
22. Kang SS, Jeraldo PR, Kurti A, et al. Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol. Neurodegener.* 2014;9:36.
23. Hou K, Wu ZX, Chen XY, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):135.
24. Gubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis.* 2020;134:10462.