



## Beyin Bağırsak Aksının İştah Mekanizmasını Düzenleyen Hormonlar ve Nörotransmitterler Aracılığıyla Hedonik Açlık Üzerinde Etkisi

### The Effect of Gut-Brain Axis on Hedonic Hunger Through Hormones and Neurotransmitters Regulating Appetite Mechanism

Büşra Bilgehan CANKAR<sup>\*1</sup>, Yasemin BEYHAN<sup>1</sup>

<sup>\*1</sup> Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep, Türkiye

#### Özet

Beyin-bağırsak aksı; santral sinir sistemi (SSS), enterik sinir sistemi (ENS) ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki çift yönlü iletişimi ifade eder. Bu iletişim nöro-endokrin faktörler (adrenal medulla ve korteksten üretilen), SSS, sempatik, parasempatik ve ESS'i kapsayan karmaşık bir ağ tarafından sağlanır. Beyin-bağırsak aksı ardındaki mekanizmalar hâlâ belirsizdir fakat beyin-bağırsak aksı arasındaki çift yönlü iletişim metabolizma homeostazi, enerji dengesi, iştah regülasyonunun yanı sıra motivasyonel süreçler ve gıda ödül sinyalinin devreye girdiği hedonik beslenme davranışını da düzenlemektedir. Herhangi bir enerji ihtiyacı olmaksızın haz amacıyla sadece lezzetli besinlerin tüketiminin söz konusu olduğu beslenme davranışı 'Hedonik Güdümlü Yeme Davranışı' olarak tanımlanmaktadır. Hedonik beslenme davranışını etkileyen birçok faktör bulunmakla birlikte beyin-bağırsak aksının herhangi bir evresinde oluşabilecek düzensizlikler, normal koşullar altında gıda alımını düzenleyen faktörleri (mezolimbik dopaminerjik yolak, gastrointestinal ve adipoz doku hormonları, endokannabinoid sistem) olumsuz etkileyerek hedonik güdümlü yeme davranışının artışına böylelikle aşırı yeme durumuna sebep olabilir. Bu derlemede beyin-bağırsak aksı ve hedonik açlık arasındaki ilişki incelenecektir.

**Anahtar kelimeler:** Beyin-bağırsak aksı; hedonik açlık, iştah

\*Yazışma Adresi: Büşra Bilgehan Cankar, Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep, Türkiye

E-posta adresi: bilgekcankar@gmail.com

Gönderim Tarihi: 23 Mart 2023. Kabul Tarihi: 21 Temmuz 2023.

Yazar sırasına göre ORCID: 0000-0002-5277-0520; 0000-0002-9673-7044

**Abstract:**

Brain-gut axis; It refers to bidirectional communication between the central nervous system (CNS), the enteric nervous system (ENS), and the intestinal microbiota. This communication is provided by a complex network that includes neuro-endocrine factors (produced from the adrenal medulla and cortex), CNS, sympathetic, parasympathetic and ESS. The mechanisms behind the brain-gut axis are still unclear, but bidirectional communication between the brain-gut axis regulates metabolism homeostasis, energy balance, appetite regulation, as well as motivational processes and hedonic feeding behavior, in which the food reward signal is activated. The eating behavior in which only delicious foods are consumed for pleasure without any energy need is defined as "Hedonic Guided Eating Behavior". Although there are many factors that affect hedonic feeding behavior, irregularities that may occur in any stage of the brain-intestinal axis can negatively affect the factors that regulate food intake under normal conditions (mesolimbic dopaminergic pathway, gastrointestinal and adipose tissue hormones, endocannabinoid system), may cause increasing hedonic driven eating behavior. In this review, the relationship between brain-gut axis and hedonic hunger will be examined.

**Key words:** Gut-brain axis; hedonic hunger, appetite

© 2023 Bařkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakóltesi Dergisi. Tüm Hakları Saklıdır.

## 1. Giriř

Baęrsak mikrobiyotası, son zamanlarda modern biyomedikal araştırmaların en çok ilgisini çeken konulardan biri olmuştur. İnsan bağrsağı, arkealar, bakteriler, virüsler, fajlar, mantarlar, protistler ve nematodlar dahil olmak üzere onlarca trilyon mikroorganizmayı barındırır ancak firmicutes (gram-pozitif hücre duvarına sahip bakteriler) ve bacteroidetes (gram-negatif, çubuk şekilli bakteriler) filumlarından gelen bakteriler mikroorganizma içerisinde yer alan en yaygın türlerdir. Baęrsak mikrobiyotası, koruyucu, trofik ve metabolik eylemleriyle sağlıkta önemli bir rol oynar (Torres-Funtes, Schellekens, Dinan ve Cryan, 2017).

Baęrsak mikrobiyotasının sadece metabolik süreçte ve bağışıklığı korumada görev almadığı, aynı zamanda beyin ile ilgili fonksiyonları da etkilediğine ve "Beyin-bağrsak aksı" boyunca enterik ve santral

sinir sistemleriyle (sırasıyla ESS ve SSS) etkileşime girdiğine dair çok sayıda kanıt vardır (Strandwitz, 2018). Beyin ve bağırsak arasındaki iletişim nöro-endokrin faktörler (adrenal medulla ve korteksten üretilen), SSS, sempatik, parasempatik ve ESS'i kapsayan karmaşık bir ağ tarafından sağlanır ve "beyin-bağırsak aksı" terimi, beyin ve bağırsak arasındaki iki yönlü iletişimi ifade eder.

Beyin-bağırsak aksı arasındaki iletişim yolları;

- Vagal ve spinal afferent nöronlar tarafından taşınan nöral mesajlar,
- Sitokinler tarafından taşınan bağışıklık mesajları,
- Bağırsak hormonları tarafından taşınan endokrin mesajları,
- Kan dolaşımı yoluyla beyine doğrudan ulaşabilen ve diğer 3 iletim yolu ile de etkileşebilen mikrobiyota aracılı faktörler olmak üzere 4 gruba ayrılır (Holzer ve Farzi, 2014).

Bağırsak mikrobiyomu ve çift yönlü beyin-bağırsak etkileşimi, hamilelik sırasında ve yaşamın ilk 1000 gününde programlanır ve yaşam boyunca metabolizma, bağırsak mikrobiyota etkileşimleri ve enerji harcamaları dahil birçok vücut mekanizmalarından ve beslenme alışkanlıkları, yaşam koşulları, stres faktörleri ve ilaç kullanımı gibi çevresel faktörlerden etkilenerek şekillenir (Cryan vd., 2019). Beyin-bağırsak aksının herhangi bir seviyesindeki düzensizlikler, normal koşullar altında gıda alımını düzenleyen faktörleri olumsuz yönde etkileyerek, gastrointestinal sistem bozukluklarına, özellikle hedonik güdümlü yeme davranışının artışına böylelikle aşırı yeme durumuna sebep olabilir (Gupta, Osadchiy ve Mayer, 2020).

### **Hedonik Açlık**

Açlık terimi eskiden günümüze kadar olan süreçte, fizyolojik enerji ihtiyacı sonucunda oluşan durumu veya yaklaşan enerji yoksunluğunu tanımlamak için kullanılmaktaydı. Modern dünyamızda ise artık sadece metabolik olarak aç olma durumunda, yani sadece fizyolojik bir enerji ihtiyacından kaynaklı olarak yemek yenmediği, genellikle açlık hiç oluşmadan, hatta büyük yağ rezervlerine rağmen yemek yenildiği belirlenmiştir. Akut olarak oluşan enerji ihtiyacı sonucu yemek yemek ve doyduğunda yemeyi durdurmak, enerji dengesinin düzenlenmesi için oluşan "homeostatik açlığı" ifade eder. Metabolik olarak yönlendirilen bu yeme davranışının aksine, diğer tüm yeme davranışları "homeostatik olmayan" veya daha anlamlı bir

ifade ile bilişsel, ödül ve duygusal faktörlerin katılımını ifade eden "hedonik açlık" kaynaklı yeme davranışıdır (Berthoud, 2011).

Hedonik açlık, homeostatik açıktan yeme davranışının enerji ihtiyacına gerek olmadığına da oluşması ve yiyeceğin sadece tat ve ödüllendirici özellikleri nedeniyle tüketilmesi gibi iki farklı nedenle birbirinden ayrılır (Monteleone vd, 2013). Yiyecekler ve yiyecek tüketimi, güçlü doğal ödüllendirici uyarılardır ve gıdayla ilişkili çevresel ipuçları ile bu yiyecekler beyinde öğrenme ve hafıza yoluyla ödüllendirici ve teşvik edici özellikler kazanır. Koku, renk, tat, doku ve sıcaklık gibi gıdanın fiziksel özellikleri ve gıda ile ilişkili çevresel faktörlerden alınan bilgiler, polimodal/çoklu duyuşsal yollarla beyinin birden çok bölgesine iletilir. Orbitofrontal ve insular korteks, lezzetli gıdalardan alınan zevkle ilgili psikolojik, duygusal deneyimler sonucu oluşan 'beğenme' dürtüsünü, ventral tegmental alan (VTA), amigdala, nükleus akümbens (NAc) gibi subkortikal limbik yapılar ise gıdaların ve gıda ilgili 'istek' dürtüsünü kontrol eder (Rui, 2013). Hedonik besin alımında, oldukça lezzetli olan besinlerin hipotalamik sinyallerinin kalıcı uyarımı ve tokluk mediatörlerinin baskılanmasını sağlayan dopamin, endokannabinoidler ve opioidlerin salınmasıyla birlikte, beynin ödül devreleri harekete geçerek enerji alımı, sadece ödüllendirici ve lezzetli besinlerden oluşmaktadır. Ayrıca oreksijenik peptid olan ghrelin ve diğer oreksijenik mediatörlerin de, hedonik açlık üzerinde rol oynadığı belirtilmektedir (Monteleone vd, 2012).

### **Mezolimik Dopaminerjik Yol ve Hedonik Açlık**

Mezolimik dopaminerjik ödül yolu beslenme davranışını etkileyen önemli fizyolojik süreçlerden biridir (Rui, 2013). Nörotransmitterlerden 'dopamin', orta beyindeki VTA ve ön beyindeki NAc bu sistemin anahtar yapıları olarak bildirilmiştir. Orta beyinde dopaminin etkisini ve aşırı gıda alımını açıklamak için önerilen iki yaygın hipotez vardır. Birincisi, zevk için üretilen dopamin sinyalinin miktarı ile duyuşsal bir deneyimden türetilen zevk arasındaki pozitif ilişki oluştuğunu öne süren "oburluk hipotezi" dir (Hajnal, Acharya, Grigson, Covasa, ve Twining, 2007). İkincisi, bağımlılık yapıcı madde kullanımı ya da aşırı lezzetli besinler tüketerek eksik dopamin sinyalini "zevкли" seviyelere getirme çabası olduğunu öne süren "ödül eksikliği hipotezi"dir (Volkow, Wang, Fowler, ve Telang, 2008). Dopaminin etki mekanizmasına

baktığımızda; VTA'daki dopamin nöronları NAc'e iletilir, NAc nöronları üzerine presinaptik dopaminin fazik salınımı teşvik motivasyon bileşenlerinden "yeme isteğini" kodlayarak bireyi gıda alımına teşvik eder. Ayrıca dopamin, VTA ve prefrontal korteks, hipotalamus ve amigdala arasındaki nöronal ağlar yoluyla da gıda alımını teşvik edici etkiler oluşturur (Rui, 2013).

### **Opioid Sinyalleri ve Hedonik Açlık**

Mü ( $\mu$ ) ve delta ( $\delta$ ) opioidlerin VTA'ya enjeksiyonu, muhtemelen yerel GABAerjik internöronları inhibe ederek gıda alımını artırıcı etki gösterir ayrıca NAc'deki opioid sinyali hem "beğenmeyi" hem de "istemeyi" teşvik eder. Yapılan çalışmalar incelendiğinde, NAc'de  $\mu$  opioid reseptör stimülasyonunun tatlı ve yüksek yağlı yiyeceklerin alımını (ve tercihini) arttırdığı tespit edilmiştir [Zhang ve Kelly, 2002; Zhang, Gosnell, ve Kelley, 1998]. Egecioğlu vd. (2011) tarafından yapılan çalışmada seçici antagonistler kullanılarak NAc'deki endojen  $\mu$  opioid sinyallerinin bastırılmasıyla (daha az pozitif hedonik orofasiyal yanıt oluşturularak) hem sakaroza karşı olan "beğenme" dürtüsünün hem de bir gıda ödülüne karşı olan teşvik değeri yani "isteme" dürtüsünün azaldığı gözlemlenmiştir.

### **Endokannabinoidler ve Hedonik Açlık**

Endokannabinoidler (eCB); kannabinoid reseptör tip 1 (CB1) ve kannabinoid reseptör tip 2 (CB2) reseptörlerine bağlanmaktadır. Kannabinoid reseptörü 1 (CB1), gıda alımı, gıda ödülü ve iştah açıcı davranışlarla ilişkili alanlar dahil olmak üzere, birçok SSS'de eksprese edilir. CB1 sinyali, hem dopaminerjik hem de opioid mekanizmalarıyla etkileşime girerek, hem hedonik hem de teşvik motivasyon bileşenleri ('beğenme' ve 'istek') için yanıtları artırıp, lezzetli yiyeceklere karşı oluşan iştahı artırır (Rui, 2013). Bununla ilgili olarak yapılan bir çalışmada endojenkannabinoid / endokannabinoid sistemin baskılanması yoluyla anti-obezite tedavisi başarılıdır (Egencioğlu vd., 2011).

## **Gastrointestinal ve Adipoz Doku Hormonları ve Hedonik Açlık**

VTA'daki ve / veya NAc'deki nöronlar; GLP1, ghrelin, leptin, oreksin ve melanokortin reseptörlerini eksprese eder. Bu da bu hormonların veya peptitlerin yiyeceklere karşı gösterilen ödül tepkilerini etkileyebileceğini düşündürmektedir (Gupta vd., 2020).

Ghrelin, oreksijenik, yani iştah artırıcı olarak tanımlanmış ilk hormondur. Ghrelinin homeostatik açlık üzerindeki etkilerini inceleyen birçok çalışma vardır. Son dönemlerde yiyecek beklentisinin, hedonik beslenme ve yemek yeme dürtülerini oluşturmak için SSS'i uyardığı da dikkati çekmektedir. Ghrelin, hipotalamik arkuat çekirdekdeki hücreleri; özellikle bu bölgedeki oreksijenik nöropeptit Y (NPY) hücrelerini hedef olarak oreksijenik etkide bulunmaktadır. Ayrıca ghrelin salındıktan sonra, yiyecek alımını uyarmak için periferik ve çoklu SSS lokasyonlarında ghrelin reseptörünü (GHSR-1a) hedef almakta (Krichner vd., 2009) ve GHS-R1'a ise VTA ve laterodorsal tegmental alanlar (LDTg) gibi ödülle ilgili tegmental ve mezolimbik alanlarda da eksprese edilmektedir (Egecioğlu vd, 2011). Bununla tutarlı olarak yapılan bir çalışmada ghrelinin VTA veya LDTg'a enjekte edilmesiyle, VTA'dan NAc'ye dopamin salınımı ve lokomotor aktivitenin arttığı bulunmuş ve bu yollarla lezzetli yiyecek alımını arttırdığı tespit edilmiştir (Egecioğlu vd., 2010). Ghrelin ayrıca insanlarda kortikolimbik ödül sisteminin diğer önemli bileşenlerini (örneğin amigdala, orbitofrontal korteks, anterior insula ve striatum) aktive etmekte ve gıdayla ilgili ipuçlarının hedonik ve teşvik edici değerlerini artırmaktadır (Rui, 2013).

Çok sayıdaki kanıt, lateral hipotalamusdaki (LH) oreksin (OX) nöronlarının, hedonik yeme de dahil olmak üzere ödül arama davranışıyla ilgili endokrin sinyallerinin iletiminde rol aldığını doğrulamaktadır (Yamanaka vd., 2003; Liu, Bello, ve Pang, 2017). Daha önceleri, merkezi oreksin sinyalizasyon sisteminin VTA'dan NAc kabuğuna yansıyan dopamin hücrelerini sadece doğrudan etkilediği düşünülmekteydi; fakat son zamanlarda yapılan çalışmalar oreksinin, ghrelin ve eCB'ler ile etkileşime girerek hedonik yeme davranışını düzenleyebildiğini bildirmektedir. Ghrelin ile aktive olan OX nöronları VTA'dan dopamin salınımını aktive ederek, ödüllendirici yiyeceklere olan isteği tetiklemektedir. Son veriler, OX sinyalizasyonu ve eCB salınımı arasında sıkı bir işlevsel etkileşim olduğunu desteklemektedir. OX-A'nın uyarılması ile, sırasıyla eCB substratı olan araziidonik asit (ARA) salınımından ve eCB için ligand olarak görev yapan 2- arachidonoyl glycerol (2-AG) sentezinden sorumlu olan sitosolik fosfo lipaz A2 (PLA2) ve

diğer gliserol lipaz (DAGL)'ın indüklendiği bildirilmiştir. Ayrıca OX reseptörü 1'in (OX1) uyarılmasıyla indüklenen etkiler, aynı hücrelerde OX1 ve CB1 reseptörlerinin birlikte ekspresyonundan sonra artmıştır. Bu sonuçlar OX ve eCB'ler arasında sistemik bir etkileşim olduğunu göstermektedir (Coccurello ve Maccorrone, 2018).

Lateral hipotalamustaki melanin konsantr edici hormon (MCH) nöronları da iştahın ve besin alımının hedonik düzenlenmesinde rol oynamaktadır. MCH nöronları, yüksek seviyelerde melanokortin hormon reseptör 1'leri (MCH1R) eksprese eden NAc ile bağlantı kurmakta ve MCH'ı çıkartılan sıçanlarda yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyet (HFD) verilen ödül yanıtının azaldığı tespit edilmiştir. NAc'deki MCH sinyalinin hem gıdaya duyulan istek düzeyini, hem de gıdanın alımının ödül olma niteliğini desteklediği düşünülmektedir (Chung vd., 2009).

Mevcut metabolik durum hakkındaki bilgi beyine, sadece dolaşım sistemi aracılığıyla besinlerle değil, aynı zamanda leptin gibi yağ dokusundan üretilen hormonlarla da iletilir. Bu hormonların özellikle hipotalamus ve beyin sapındaki enerji homeostazına dahil olanlar olmak üzere çeşitli nörobiyolojik devreleri bilgilendirerek ödül, duygu ve bilişsel işlevle ilgili çeşitli beyin alanlarını da hedef aldıklarına dair kanıtlar artmaktadır (Egecioğlu vd., 2011). Leptin, mezolimbik dopamin sistemini etkileyerek, hem hedonik bileşenleri hem de ödülün motivasyonel bileşenlerini düzenlemektedir. Leptin reseptörleri, dopaminerjik hücreler de dahil olmak üzere VTA'da bulunmakta ve leptin varlığında hem biriken dopamin salınımını (bazal ve gıda kaynaklı) hem de VTA'da dopamin nöronlarının elektriksel aktivitesini baskılayarak besin alımını inhibe eder (Figlewich, Evans, Murphy, Hoen, ve Baskin, 2003; Krugel, Schraft, Kittner, Kiess, ve Illes, 2003). Leptin, orta beyin dopamin nöronlarının modülasyonunu, sadece dopamin nöronları üzerindeki doğrudan etkisiyle değil, aynı zamanda lateral hipotalamusta bulunan oreksin ve nörotensini eksprese eden nöronlarını inhibe ederek de sağlar (Berthoud, 2011).

Tractus solitarius çekirdeğindeki GLP-1 nöronları, kortiko imbibik ödül sisteminin aktivitesini modüle ederken, hem VTA hem de NAc'a etki ederek tokluk sinyallerini artırır. Buna dayanarak, GLP-1 reseptörlerinin VTA veya NAc'de aktivasyonunun, gıda alımını ve vücut ağırlığını azaltacağı düşünülmektedir (Alhadeff, Rupprecht, ve Hayes, 2012; Dossat, Lilly, Kay, ve Williams, 2011).

## **Beyin-Bağırsak Aksının Nörotransmitterler ve Hormonlar Aracılı Hedonik Açlığın Düzenlenmesindeki Rolü**

Bağırsaktan üretilen oreksijenik (ghrelin, insülin) ve anoreksijenik sinyaller (kolesistokinin, nöropeptid Y (NPY) ve glukagon benzeri peptid 1 (GLP1) dâhil) bağırsak mikrobiyal metabolitleri (Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ve amino asit metabolitleri dâhil), merkezi ödül sistemi (dopaminerjik ödül sistemi) ve prefrontal kortikal inhibitör mekanizmalar tarafından üretilen sinyaller neyi ve ne kadar yiyeceğimizi belirleyen karmaşık bir sistemi oluştururlar. Ayrıca bağırsak bakterileri de, glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) ve peptid YY sinyali gibi mikrobiyota-bağırsak-beyin aksının endokrin sinyal yollarının modülasyonu ile ve ödül yollarının aktivasyonu yoluyla, SSS'i doğrudan etkileyebilmektedir (Torres-Fuentes vd., 2017). Kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) tümünün leptin üretimini düzenlediği, ancak bunun etki ve mekanizmalarının tam olarak anlaşılamadığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada Asetat ve propiyonatin, adipositlerde leptin ekspresyonunu arttırdığı bulunurken (Xiong vd., 2004); diğer bir çalışma, butiratın leptin sekresyonu üzerinde hiçbir etkisi olmadığı bulunmuştur (Zaibi vd., 2010). Başka bir çalışma da butirat dahil olmak üzere tüm KZYA' lerinin ayrı ayrı takviyesinin ardından açlık leptin seviyelerinde önemli ölçüde düşüş olduğu saptanmıştır (Lin vd., 2012).

Gastrointestinal sistem (GİS) hormonlarından ghrelin, dopaminerjik sinyal mekanizmalarının güçlendirilmesi yoluyla açlık ve aşermenin üretilmesinde önemli bir role sahipken, bağırsaklardan salınan GLP1 ve peptid YY gibi GİS hormonları tokluğu ve buna bağlı davranış değişikliklerini tetiklemektedir. Mikrobiyota aracılığıyla üretilen kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ise, entero endokrin hücrelerinde GLP1 ve peptid YY'nin salgılanmasını artırırken, ghrelin salgılanmasını azaltır (Gupta vd., 2020). Yapılan bir hayvan deneyinde KZYA metabolizmasının bozulmasının, hedonik davranışları tetikleyeceği gösterilmiştir. Fareler üzerinde yapılan bu çalışmada, değişen bağırsak mikrobiyotası tarafından artan asetat üretiminin, parasempatik sinir sisteminin aktivasyonuna, ve bunun sonunda da ghrelin sekresyonunu artırarak hiperfajiye neden olduğu bildirilmiştir (Perry vd., 2016).

Daha önce bahsedilen mekanizmalara ek olarak, bağırsak mikrobiyotası ödül yollarını modüle ederek ve ruh halini değiştirerek konakçının beslenme davranışını da etkileyebilir denmektedir. Bazı bakteri türlerinin, bağırsak bariyer fonksiyonunu, konakçı metabolizmasını, iştah ve gıda alımının homeostatik ve hedonik kontrolünü etkileyen endokannabinoid sistem gibi, gastrointestinal sistem dışındaki sistemlerin



de uyarılması yoluyla konakçı metabolizmasını etkileyebileceği düşünülmektedir (Torres-Fuentes vd., 2017).

Hedonik beslenme davranışının düzenlenmesinde mezolimbik dopaminerjik yolak beyin ödül sinyallerinin oluşumuna ve iletilmesine aracılık eder. Yapılan bir insan görüntüleme çalışmasında, bağırsak bakterileri tarafından salgılanan temel kısa zincirli yağ asitlerinden biri olan propiyonatin, striatal yollarla yüksek enerjili yiyeceklere olan ödül tepkilerini azalttığı bulunmuştur (Byrne vd., 2016).

## 2. Sonuç ve Öneriler

Yaşamın erken dönemlerinde farklı mikroorganizmalara, antibiyotiklere, diyet faktörlerine ve strese maruz kalma gibi etmenler, bağırsak mikrobiyotasının göreceli çeşitliliğini ve zenginliğini şekillendirir, bağışıklık sistemini ve beyin gelişimini etkiler, SNS ile mikrobiyal iletişimi düzenler ve uyumsuz beyin-bağırsak aksı etkileşimlerini programlar. Beyin bağırsak aksı gıda alımının normal seviyelerde düzenlenmesini sağlarken bu sisteminin herhangi bir evresindeki düzensizlikler, gastrointestinal sistem hastalıklarının yanı sıra ağırlıklı olarak hedonik güdümlü yeme davranışını, yemeklere karşı oluşan aşırı isteği ve aşırı yemeyi tetikleyebilmektedir. Ghrelin, GLP-1, NPY vb. gibi gastrointestinal hormonların homeostatik açlık üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar çoğunluktadır, bu bilgilere bakıldığında, bunların hedonik açlık üzerindeki etki mekanizmalarını aydınlatmak için daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

## Kaynaklar

- Alhadeff, A.L., Rupprecht, L.E. ve Hayes, M.R. (2012). GLP-1 neurons in the nucleus of the solitary tract project directly to the ventral tegmental area and nucleus accumbens to control for food intake. *Endocrinology*, 153(2), 647–58.
- Berthoud, H.R. (2011). Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who's the boss?. *Curr Opin Neurobiol*, 21(6), 888–896.
- Byrne, C.S., Chambers, E.S., Alhabeed, H., China, N., Morrison, D.J., Preston, T., ... Frost, G.S. (2016). Increased colonic propionate reduces anticipatory reward responses in the human striatum to high-energy foods. *Am J Clin Nutr*, 104, 5–14.

- Chung, S., Hopf, F.W., Nagasaki, H., Li, C.Y., Belluzzi, J.D., Bonci, A., ve Civelli, O. (2009). The melanin-concentrating hormone system modulates cocaine reward. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(16), 6772–7.
- Coccarello, R. ve Maccarrone, M. (2018). Hedonic Eating and the “Delicious Circle”: From Lipid-Derived Mediators to Brain Dopamine and Back. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 271
- Cryan, J.F., O’Riordan, K.J., Cowan, C.S.M., Sandhu, K.V., Bastiaanssen, T.F.Z, Boehme M., ... Dinan, T. G. (2019) The Microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*, 99, 1877–2013
- Dossat, A.M., Lilly, N., Kay, K. ve Williams, D.L. (2011). Glucagon-like peptide 1 receptors in nucleus accumbens affect food intake. *J Neurosci*, 31(41), 14453–7.
- Egecioglu, E., Jerlhag, E., Skibicka, S., Salomé, N., Haage, D., Bohlooly-YM, ... Sickson, S.L. (2010). Ghrelin increases intake of palatable food in rodents. *Addict Biol*, 15(3), 304–11.
- Egecioglu, E., Skibicka, K.P., Hansson, C., Alvarez-Crespo, M., Friberg, P.A., Jerlhag, E., ... Dickson, S.L. (2011). Hedonic and incentive signals for body weight control. *Rev Endocr Metab Disord*, 12, 141–151.
- Figlewicz, D.P., Evans, S.B., Murphy, J., Hoen, M. ve Baskin, D.G. (2003). Expression of receptors for insulin and leptin in the ventral tegmental area/substantia nigra (VTA/SN) of the rat. *Brain Res*, 964(1), 107–15.
- Gupta, A., Osadchiy, V. ve Mayer, E.A. (2020) Brain–gut–microbiome interactions in obesity and food addiction. *Gastroenterology&Hepatology*, 17, 655-672
- Hajnal, A., Acharya, N.K., Grigson, P.S., Covasa, M. ve Twining, R.C. (2007). Obese OLETF rats exhibit increased operant performance for palatable sucrose solutions and differential sensitivity to D2 receptor antagonism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 93, 1846-1854.
- Holzer, P. ve Farzi, A. (2014). Neuropeptides and the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Adv Exp Med Biol*, 817, 195–219.
- Kirchner, H., Gutierrez, J.A., Solenberg, P.J., Pfluger, P.T., Czyzyk, T.A., Willency, J.A. ve Tschöp, M.H. (2009). GOAT links dietary lipids with the endocrine control of energy balance. *Nat. Med*, 15 (7), 741–745.

- Krugel, U., Schraft, T., Kittner, H., Kiess, W. ve Illes, P. (2003). Basal and feeding-evoked dopamine release in the rat nucleus accumbens is depressed by leptin. *Eur J Pharmacol*, 482(1-3), 185–7.
- Lin, H.V., Frassetto, A., Kowalik, E.J., Nawocki, A.R., Lu, M.M., Kosinski, J.R., ... Marsh, D.J. (2012). Butyrate and propionate protect against diet- induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLOS ONE*, 7, 35240.
- Liu, J.J., Bello, N.T. ve Pang, Z.P. (2017). Pre-synaptic regulation of leptin in a defined lateral hypothalamus—ventral tegmental area neurocircuitry depends on energy state. *J. Neurosci*, 37, 11854–11866.
- Monteleone, P., Piscitelli, F., Scognamiglio, P., Monteleone, A.M., Canestrelli, B., Marzo, V.V. ve Maj, M. (2012). Hedonic eating is associated with increased peripheral levels of ghrelin and the endocannabinoid 2-arachidonoyl-glycerol in healthy humans: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*, 97(6), 917–924.
- Monteleone, P., Scognamiglio, P., Monteleone, A.M., Perillo, D., Canestrelli, B. ve Maj M. (2013). Gastroenteric hormone responses to hedonic eating in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology*, 38 1435—1441
- Perry, R.J., Peng, L., Barry, N.A., Cline, G.W., Zhang, D., Cardone, R.L., ... Shulman, G.I. (2016). Acetate mediates a microbiome-brain-  $\beta$ -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*, 534, 213–217.
- Rui, L. (2013). Brain Regulation of energy balance and body weights. *Rev Endocr Metab Disord*, 14(4), 1-35
- Strandwitz, P. (2018). Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*, 1693(Pt B), 128–133.
- Torres-Fuentes, C., Schellekens, H., Dinan, T.G. ve Cryan, J.F. (2017). The microbiota–gut–brain axis in obesity. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2, 747–56.
- Volkow, N.D., Wang, G.J., Fowler, J.S. ve Telang, F. (2008). Overlapping neuronal circuits in addiction and obesity: evidence of systems pathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 363, 3191–3200.
- Xiong, Y., Miyamoto, N., Shibata, K., Valasek, M.A., Motoike, T., Kedzierski, R.M. ve Yanagisawa, M. (2004). Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 101, 1045–1050.

- Yamanaka, A., Beuckmann, C.T., Willie, J.T., Hara, J., Tsujino, N., Mieda, M., ... Sakurai, T. (2003). Hypothalamic orexin neurons regulate arousal according to energy balance in mice. *Neuron*, 38, 701–713.
- Zaibi, M.S., Stocker, C.J., O'Dowd, J., Davies, A., Bellahcene, M., Cawthorne, M.A., ... Arch, J.R.S. (2010). Roles of GPR41 and GPR43 in leptin secretory responses of murine adipocytes to short chain fatty acids. *FEBS Lett*, 584, 2381–2386.
- Zhang, M. ve Kelley, A.E. (2002) Intake of saccharin, salt, and ethanol solutions is increased by infusion of a mu opioid agonist into the nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, 159(4), 415–23.
- Zhang, M., Gosnell, B.A. ve Kelley, A.E. (1998). Intake of high-fat food is selectively enhanced by mu opioid receptor stimulation within the nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther*, 285(2), 908–14.