

Derleme

Bağırsak-Beyin Aksı

The Gut-Brain Axis

Adem DOĞAN, Soner YAŞAR, Sait KAYHAN, Şahin KIRMIZIGÖZ, Ali KAPLAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZ

Gastrointestinal kanal ile beyin arasında sıklıkla bağırsak mikrobiyotasını içeren, çift-yönlü bir sinyalizasyon sisteminin bulunduğu bir ilişki mevcuttur. Genellikle bağırsak-beyin aksı (veya mikrobiyota-bağırsak-beyin aksı) olarak adlandırılan bu ilişki, açlık, tokluk ve inflamasyon gibi homeostazi düzenlemek için vagus siniri ve hipotalamik-hipofizer-adrenal yol gibi çeşitli afferent ve efferent yolları kontrol eder. Bağırsak-beyin aksının bozulmasının Parkinson Hastalığı ve irritabl bağırsak sendromu dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogeneğinde yer aldığı gösterilmiştir. Bu derlemede varlığı yeni yeni anlaşılmaya başlayan bağırsak-beyin aksı hakkında okurlara kısa bir bilgi verilecektir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Mikrobiyota, İkinci Beyin, Bağırsak-Beyin Aksı

ABSTRACT

There is a relationship between the gastrointestinal tract and the brain, which often involves bidirectional signaling involving intestinal microbiota. This relationship, often referred to as the Gut-Brain Axis (or microbiota-gut-brain axis), controls various afferent and efferent pathways such as the vagus nerve and the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal pathway to regulate homeostasis aspects such as hunger, satiety and inflammation. It has been shown that deterioration of the Gut-Brain axis plays a role in the pathogenesis of various diseases including Parkinson's Disease and Irritable Bowel Syndrome. In this review, brief information will be provided to the readers about the gut-brain axis which is newly understood.

KEYWORDS: Microbiota, Second Brain, Gut-Brain Axis

■ GİRİŞ

Bağırsak-Beyin Aksı; kısaca santral sinir sistemi (SSS) ve Enterik Sinir Sistemi (ESS) ve bağırsak toplulukları arasında iki-yönlü iletişim kuran bir sistem olarak tanımlanır (2,30). Gelişmekte olan bağırsak-beyin aksının ardındaki mekanizmalar hâlâ belirsizdir, ancak bu aksda bağırsaklık sisteminin, bakteriyel metabolitlerin, vagal aferent yolun ve endokrin etkilerin rolünü açıklayan birçok hipotez vardır (7,14,16,23,26). Bağırsak-beyin aksında, merkezi sinir sistemi ile gastrointestinal sistem arasındaki moleküler iletişim, özellikle yaşlanma durumunda sağlıklı beyin fonksiyonunu sürdürmek için kritik öneme sahiptir (24,26). Günümüzde bu

aks, fizyolojik koşullar altında iki karmaşık organın işlevlerini düzenleyen veya patolojik koşullarda düzensizleşen iki-yönlü bir sistem olarak kabul edilmektedir. Bağırsak ve beyin arasındaki çift-yönlü iletişim, nöronal, endokrin ve immünolojik seviyelerle düzenlenir (18,21,24). "Enterik Sinir Sistemi" olarak bilinen ikinci beyin, bağırsaklarımızın uzun tüpünün duvarlarına gömülmüş nöronal kılıflardan veya besin kanalından anüse kadar yaklaşık dokuz metre uzayan sindirim yolundan oluşur (4,12,26). İkinci beyinde yaklaşık 100 milyon nöron vardır (5,26). Bu derlemede bağırsak-beyin aksını oluşturan yapılardan ve bu aksın bozulması sonucu oluşan hastalıklardan kısaca bahsedilecektir.



Yazışma adresi: Adem DOĞAN

E-posta: drademdogan@yahoo.com

Bağırsak-Beyin Aksı ve Mikrobiyata İlişkisi

Bağırsak mikrobiyatası, normal insan fizyolojisini etkileyen trilyonlarca mikrotübülden oluşur ve konağın hastalığa olan yatkınlığını değiştirir (1,3,5). Bağırsak mikrobiyatası, tüm yaşayan mikropların (bakteri, mantar, protozoa ve virüsler) gastrointestinal sistemdeki birleşimi olarak tanımlanmaktadır (1). Bağırsak mikrobiyatası, mukozal homeostaz, lokal ve sistemik immün yanıtları ve diğer anatomik sistemleri (beyin gibi) etkileyen metabolik aktiviteye sahiptir. Bağırsak mikrobiyatamız fiziksel ve psikolojik sağlığımızda kendi nöral ağıyla hayati bir rol oynar (8-10). Bu ağ, bağırsak duvarında yaklaşık 100 milyon sinirden oluşan karmaşık bir sistem olan enterik sinir sistemi (ENS)'dir (22,26). ENS bazen "ikinci beyin" olarak da adlandırılır ve aslında embriyonal gelişim sırasında SSS ile aynı dokudan ortaya çıkar. Bağırsağın mikrobiyotik bileşimi, bağırsak homeostazının korunması, patojenlere karşı koruma ve uygun bir bağırsaklık yanıtı ile ilişkilidir (23). Enterik mikrobiyata insan mide-bağırsak sisteminde dağılmıştır ve her birinin mikrobiyolojik profili belirgin olmakla birlikte, bu bakteriyel filamentlerin bağırsaktaki nispi bolluğu ve dağılımı, sağlıklı bireyler arasında benzerdir. Birçok çevresel faktör bağırsak mikrobiyolojisini etkiler. Coğrafya, yaşam döngüsü, doğum şekli, bebek besleme, stres, egzersiz, hijyen, enfeksiyonlar, ilaçlar ve beslenme bu çevresel faktörlerin bazılarıdır. Dünya çapında batı tarzı beslenme ve yaşam tarzı değişiklikleri kardiyovasküler hastalık, kanser, metabolik ve alerjik hastalıkları artırmıştır. Beslenme, intestinal ve hatta daha uzakta olan uterus mikrobiyomun neonatal dönemde ve yetişkinliğe kadar olan şekli ve yapısı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (10).

Bağırsak-Beyin Aksını Oluşturan Yapılar

İnsan gastrointestinal sisteminde, insan vücudundaki toplam insan hücresi sayısından daha fazla olan bakteri, virüs, protozoa ve mantar gibi "bağırsak mikropları" adı verilen çeşitli organizmalar arasında özel bir kombinasyon vardır. Bu mikroorganizmalar, bunların genomları ve ürettikleri faktörler bağırsak mikrobiyolojisinin bir parçasıdır. Bağırsak mikrobiyoloji ile SSS arasındaki iletişim, "İntestinal Mikrobiyoloji-Beyin aksı" adı verilen bir sistemle iki-yönlü olarak sağlanır. Bu iki-yönlü iletişim ağı, SSS, Beyin ve Omurilik, Otonom Sinir Sistemi (OSS), Enterik Sinir Sistemi (ENS) ve Hipotalamo-Hipofiz-Adrenal (HPA) aksı içermektedir (13). ENS'nin iki bölgesi düzenleyici olarak kabul edilmiştir. Bunlar submukozal ve myenterik plexus'dur (4,5,30).

Bu aksın; her son organın diğeriyle iletişim kurmasına ve iletişim kurmasına izin veren immünolojik, nöral, endokrin ve metabolik yolları vardır. ENS ve OSS'nin sempatik ve parasempatik kısımları bu aksla iletişimde önemli bir rol oynamaktadır. Bu aksın bozulması, anksiyete, depresyon, otizm, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve inme gibi çeşitli SSS bozukluklarına neden olduğu düşünülen stres-tepki ve davranış değişiklikleri ile sonuçlanır (8,14,17,26,30).

Ana stres bozukluğu olan HPA'nın aşırı aktivitesi, kortizol düzeylerinin artması ve negatif geri bildirimle karakterizedir ve sıklıkla depresyon ile ilişkilidir. İlginç bir şekilde, HPA aks aktivitesi, bağırsak mikrobiyatasından etkilenbilir (13).

Son zamanlardaki gelişmeler, bu etkileşimleri etkilemede bağırsak mikrobiyomunun önemini kısmen açıklamıştır (30). Mikrobiyata ve bağırsak-beyin aksı arasındaki bu etkileşim iki şekilde ortaya çıkar: bağırsak, mikroorganizma-beyin ve beyin-bağırsak-mikrobiyata sinir, endokrin, bağırsaklık ve hümoral bağlantılar yoluyla.

Nöral ve hormonal iletişim hatları beyindir; bağırsaklık hücreleri, epitelyal hücreler, enterik nöronlar, düz kas hücreleri, Cajal ve enterokromaffin hücreleri gibi intestinal fonksiyonel hücrelerin aktivitesinin etkilenmesini sağlar (4). Aynı zamanda, bu hücreler bağırsak mikrobiyotiklerinin etkisi altındadır ve bu da beyin-bağırsak iletişimine katkıda bulunur (15).

Bağırsak mikrobiyal içeriğindeki değişiklikler, bağırsak mikrobiyolojisinin dengesini probiyotik bakterilerin yok edilmesiyle değiştirerek, çeşitli mekanizmalarla tetiklenebilir. Davranış, duygudurum ve stres cevabı, probiyotik bakterilerin sindiriminden etkilenmiş olabilir.

ENS beyinde olduğu gibi 30'dan fazla nörotransmitter kullanır ve aslında vücuttaki serotoninin yüzde 95'i bağırsaklarda bulunur.

Bağırsak-Beyin Aksındaki Bozukluklar Sonucu Ortaya Çıkan Hastalıklar

Bağırsak fonksiyonları çoğunlukla enterik sinir sistemi tarafından düzenlenir ve temel rolü nedeniyle, işlevinde veya oluşumunda, çeşitli hastalıklarda veya yaşamı tehdit eden insan hastalıklarında anormalliklere neden olur (17).

Kötü bir bağırsak sağlığı, nörolojik ve nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkilidir. Bağırsak sağlığındaki bozukluklar multipl Skleroz, otistik spektrum bozuklukları ve Parkinson Hastalığı ile ilişkilidir. Bu potansiyel olarak vücuttaki veya vücut içindeki bağırsak disbiyozu ve mikrobiyal instabiliteden kaynaklanan pro-inflamatuar durumlarla ilişkilidir (15,29,30). Yaş ile ilişkili bağırsak değişiklikleri ve Alzheimer Hastalığı arasında ek bir ilişki vardır. İkinci beyin içine sızan serotonin, erken çocukluk döneminde sıklıkla ilk tanınmış gelişimsel bozukluk olan otizmde rol oynayabilir (6).

Enterik sinir ağı ve beyin arasındaki ilişki için en çok çalışılan patoloji Parkinson Hastalığıdır. Diğer hastalıklar; otizm spektrum hastalıkları, Amyotrofik Lateral Skleroz, Prion Hastalığı, Creutzfeldt-Jakob Hastalığı, geçici spongiform ensefalopatiler'dir. İlişkili olduğu düşünülen diğer patolojiler ise; depresyon, anksiyete, stres, davranışsal bilişsel-zihinsel bozukluklar, yorgunluk ve yaşlanma vb. (8,10,23,30). Fermente süt ürünlerinin tüketiminin de duyguların merkezi işleyişini kontrol eden beyin bölgelerinin aktivitesi üzerinde güçlü bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (3,19,20).

Bağırsak-Beyin Aksını Düzenleyen Metabolitler

Prebiyotikler, probiyotikler ve diyet lifi, bağırsak iltihabına karşı profilaktik ve terapötik müdahalenin ana aracıdır (10,11,19). İlginç bir şekilde, bütirat kolon sağlığını korur ve kanseri önlemeye yardımcı olur (20,25,27). Probiyotikler normal mikrobiyal dengeyi sağlama yeteneğine sahiptir ve bu nedenle anksiyete ve depresyonun tedavisinde ve önlenmesinde potansiyel bir role sahiptir (27-29).

■ SONUÇ

Beyin ve bağırsak arasında nöral bağlantılar ve hormonlar sayesinde güçlü ve çift yönlü bir iletişim vardır. Bu aksdaki herhangi bir değişiklik, bu iki-etkileşimli sistemde fonksiyonel bozukluklara yol açabilir. Nörolojik bozukluklar ve bağırsak-beyin aksının bozulması arasındaki kesin ilişkiyi belirlemek için daha geniş kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, diyet ve bağırsak-beyin aksı arasındaki ilişki, nörolojik bozuklukların tedavisi için ve terapötik stratejiler geliştirmek için önemlidir.

■ KAYNAKLAR

- Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Di Nardo G, De Giorgio R, Corinaldesi R: Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 100:2560-2568, 2005
- Bercik P, Collins SM, Verdu EF: Microbes and the gut-brain axis. *Neurogastroenterol Motil* 24(5):405-413, 2012
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF: Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108:16050-16055, 2011
- Charrier B, Pilon N: Toward a better understanding of enteric gliogenesis. *Neurogenesis* 4(1):e1293958, 2017
- Coelho-Aguiar Jde M, Bon-Frauches AC, Gomes AL, Verissimo CP, Aguiar DP, Matias D, Thomasi BB, Gomes AS, Brito GA, Moura-Neto V: The enteric glia: Identity and functions. *Glia* 63: 921-935, 2015
- Cresci GA, Emmy Bawden E: The gut microbiome: What we do and don't know. *Nutr Clin Pract* 30:734-746, 2015
- Cryan JF, O'Mahony SM: The microbiome-gut-brain axis: From bowel to behavior. *Neurogastroenterol Motil* 23(3):187-192, 2011
- Dash S, Clarke G, Berk M, Jacka FN: The gut microbiome and diet in psychiatry: Focus on depression. *Curr Opin Psychiatry* 28(1):1-6, 2015
- Davis DJ, Doerr HM, Grzelak AK, Busi SB, Jasarevic E, Ericsson AC, Bryda EC: *Lactobacillus plantarum* attenuates anxiety-related behavior and protects against stress-induced dysbiosis in adult zebrafish. *Sci Rep* 633726, 2016
- De Palma G, Collins SM, Bercik P: The microbiota-gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. *Gut Microbes* 5: 419-429, 2014
- De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G: Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 156: 84-96, 2014
- Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF: Collective unconscious: How gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res* 63:1-9, 2015
- Dinan TG, Scott LV: Anatomy of melancholia: Focus on hypothalamic-pituitary-adrenal axis overactivity and the role of vasopressin. *J Anat* 207(3):259-264, 2005
- Dovrolis N, Kolios G, Spyrou GM, Maroulakou I: Computational profiling of the gut-brain axis: Microflora dysbiosis insights to neurological disorders. *Brief Bioinform* 2017 (Epub ahead of print)
- El Aidy S, Dinan TG, Cryan JF: Gut microbiota: The conductor in the orchestra of immune-neuroendocrine communication. *Clin Ther* 37(5): 954-967, 2015
- Forsythe P, Kunze WA, Bienenstock J: On communication between gut microbes and the brain. *Curr Opin Gastroenterol* 28: 557-562, 2012
- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK: Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 155(7):1451-1463, 2013
- Lerner A, Matthias T: GUT-the Trojan horse in remote organs' autoimmunity. *J Clin Cell Immunol* 7: 401, 2016
- Lerner A, Matthias T: The jigsaw of breast feeding and celiac disease. *Int J Celiac Dis* 4:87-89, 2016
- Louis P, Flint HJ: Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett* 294:1-8, 2009
- Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R: Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature* 489: 220-230, 2012
- Marchesi JR, Ravel J: The vocabulary of microbiome research: A proposal. *Microbiome* 3:331, 2015
- Mayer EA, Knight R, Mazmanian SK, Cryan JF, Tillisch K: Gut microbes and the brain: Paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci* 34(46): 15490-15496, 2014
- Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ: Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* 146:1500-1512, 2014
- McOrist AL, Miller RB, Bird AR, Keogh JB, Noakes M, Topping DL, Conlon MA: Fecal butyrate levels vary widely among individuals but are usually increased by a diet high in resistant starch. *J Nutr* 141(5):883-889, 2011
- Rao M, Gershon MD: The bowel and beyond: The enteric nervous system in neurological disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 13:517-528, 2016
- Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE, Akbarian S: Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry* 62:55-64, 2007
- Viladomiu M, Hon tecillas R, Yuan L, Lu P, Bassaganya-Riera J: Nutritional protective mechanisms against gut inflammation. *J Nutr Biochem* 24:929-939, 2013
- Wang HX, Wang YP: Gut microbiota-brain axis. *Chin Med J* 129:2373-2380, 2016
- Zhu X, Han Y, Du J, Liu R, Jin K, Yi W: Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget* 8(32): 53829-53838, 2017