



BAĞIRSAĞI İYİ İNSAN MUTLU İNSANDIR



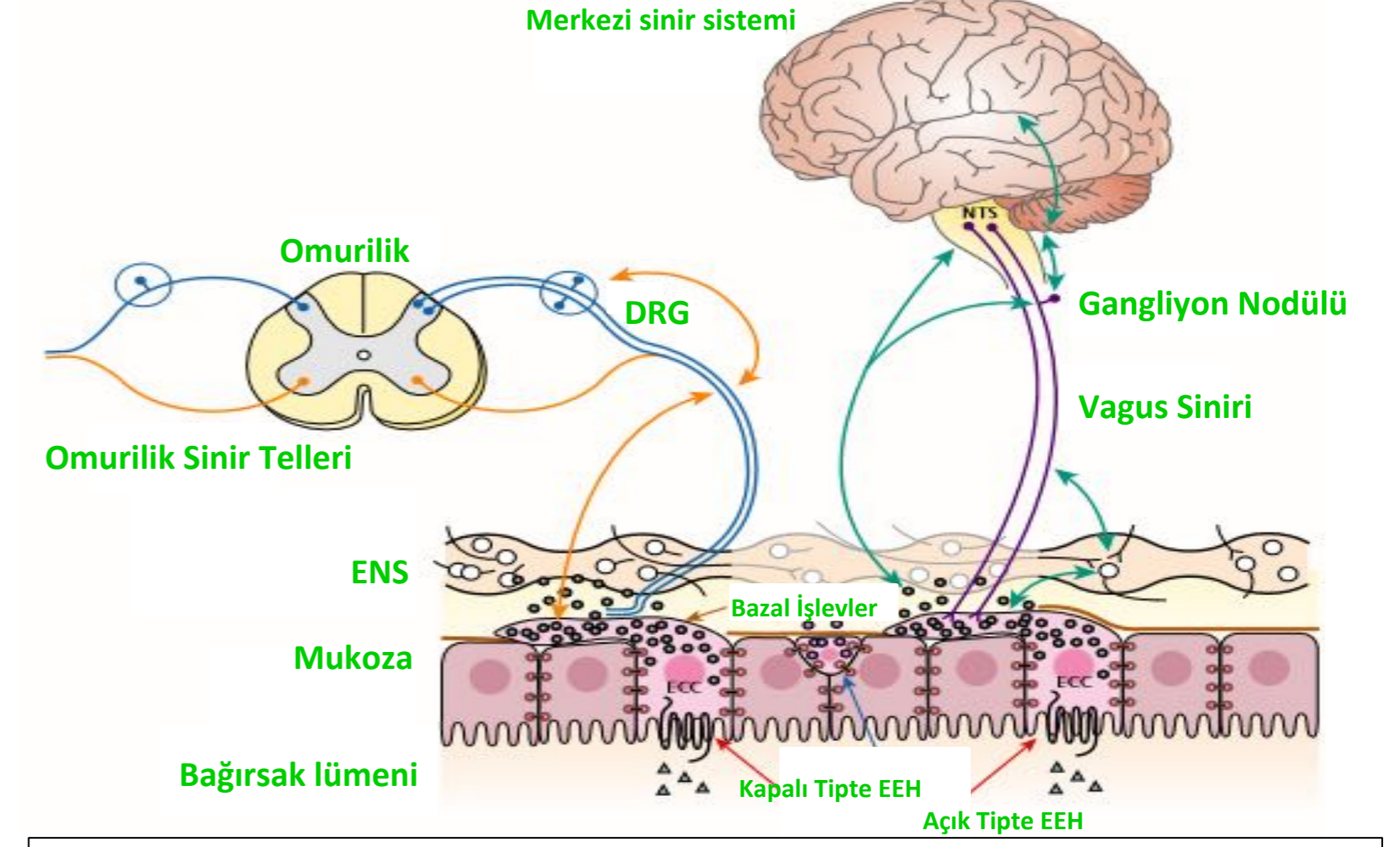
Suna BOZKIR*, Begüm DURSUN*, Yasemin KARAGÜL*, Yusuf Can ÖZDEMİR*, Muhammed TURAN*, Neşe SANSAN
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Edirne

Hipokrat



* (yazarlar eşit katkı yapmıştır)

AMAÇ ve GİRİŞ: Stres karşısında beyin-bağırsak aksı üzerinden gastrointestinal nöronlar mukoza boyunca farklı tipte epitel hücrelerden 30'dan fazla bağırsak hormonu ve çok sayıda biyoaktif peptit salgılar. Bu özelliğiyle bağırsak dokusu önemli bir endokrin organdır. Beyinle orantılandığında çok yüksek sayıda sinir hücresi içeren enteronöral sistem ayrıca vücut serotoninin yüzde doksasını ve dopaminin yarısını aktif muhafaza eden dokudur. Çok yüksek sayıda sinir hücresinin bağırsağa uyarı göndermesi, ayrıca, bağırsak sinir ağının beyin ve omurilikten bağımsız karar verip işlev görmesi bağırsak için ikinci beyin denmesine yol açmıştır. Son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının beyin-bağırsak aksı üzerindeki etkileri bu aksın yeni baştan incelenmesini gerektirmiştir. Bu çalışmada yeni bilgilerin derlenmesi ve aktarılması hedeflendiğinden aşağıda enterik sistem-gastrointestinal mikrobiyotaya-beyin interkomu hakkında bilgiler ortaya konmaktadır.



Şekil-1: Beyin-GIS nöroendokrin interkomu. Psikolojik stres beyin vagus siniri, nörokrin ve endokrin yolla GIS nöroendokrin ağına sinyal göndermesini sağlamaktadır. Benzer şekilde GIS'de mikrobiyotaya bağlı veya bağımsız bir stres GIS nöroendokrin ağı yoluyla ve ayrıca vagus siniriyle beyine sinyal gönderebilmektedir. Bu karşılıklı iletişim öznel bir interkom oluşturmaktadır. Sistemik veya GIS'de yangı durumu aynı yollarla iki merkez arasında konuşma sağladığından interkom aslında nöroimmünomikrobiyotendokrin yapısındadır. (EEH: Entroendokrin hücre)

GEREK ve YÖNTEM

KÜTÜPHANE TARAMASI: Histoloji, mikrobiyoloji, biyokimya, biyoloji, anatomi, fizyoloji, gastrointestinal sistem ve gastroenteroloji kitapları tarandı.

MAKALE TARAMASI: PubMed ve Google Scholar anahtar kelimeler kullanılarak tarandı.

ELEKTRONİK BİLGİ TARAMASI: Gazetelerin elektronik formatları, Google, Wikipedia ve Vikipedi sayfaları internetten anahtar kelime kullanılarak tarandı.

SONUÇLAR

1) Gastrointestinal sistemde farklı hücrelerin farklı hormonları ürettiği görülmüştür (Tablo-1). Bu yapılanma sindirim sistemini ayrı bir endokrin organ haline getirmektedir. GLP-1 görevleri sebebiyle tip 2 diyabet tedavisinde inkretin olarak kullanılabilir.

ENTEROENDOKRİN HÜCRE ADI	HORMON/NÖROHORMON ADI	HORMONUN İŞLEVİ
S-İnce bağırsak	Sekretin	Pankreas bikarbonat salgılatır, gastrin salgılanmasını ve gastrik asidi inhibe eder
K-İnce bağırsak	Gastrik inhibitör peptit	Mide motilitesini inhibe eder, midede hidroklorik asit sekresyonunu inhibe eder, insülin salgılatır
L-İnce bağırsak	Glisentin	Asit sekresyonunu engeller
	Glukagon-benzeri peptid-1, PYY	Tokluğu artırıp enerji alımını azaltır. Glukoza bağlı insülin sekresyonunu artırıp glukagonu baskılar. Serotonin salgısını artırır.
I-İnce bağırsak	Kolesistokinin	Bağırsak motilitesini ve pankreas enzimlerinin-hormonlarının salgılanmasını stimüle eder
D- Pilorduedonum	Somatostatın	Bazı hormonların aktivitesini ve sekresyonunu inhibe eder
Mo-İnce barsak	Motilin	Gastrik boşalmayı ve bazı küçük hareketleri artırır
Sindirim kanalı nöronları (pankreas, barsak)	Vazointestinal peptit	Bağırsak kaslarının, kan damarlarının ve genitoüriner sistemin rahatlaması, pankreas ve bağırsaktan su ve elektrolit sekresyonunu artırır
GIS endokrin hücreleri	Substans P	Vazodilatasyon
İleum mukozasındaki hücreler	Nörotensin	Barsak hareketlerini etkiler, jejunum ve ileumdan sıvı salınımını artırır
Duodenum A hücreleri	Glukagon	Enterosit spesifik büyüme hormonu salgılatır
TG hücreleri	Gastrin	Gastrik asit, pepsinojen, sekretin ve intrinsek faktör salınımını uyarır. Mide ve barsak hareketlerini artırır.
Enterosit	Bombesin	Gastrin salgılatır. Tümör markırı
Enterosit	Enkefalin	Kasılma uyarır
Enterosit	Thyrotropin Salgılatıcı Hormon	Thyrotropin Salgılatıcı
Enterosit	Enterooksitin	Kasılma uyarır
Enterosit	Villikinin	Villi hareketi oluşumunda etkili
Enterosit	Pankreatik polipeptit	Pankreas ve safra salgılarını inhibe eder
Enterosit	Enteroglukagon	İnsülin sekresyonunu inhibe eder
Pankreas epsilon hücreleri	Ghrelin	Açlık hissinin sağlar ve yemek yeme güdüsünü uyarır
Yağ dokusu	Leptin	Doyma hissinin sağlar ve yemeğe son vermeye neden olur

Tablo-1: Gastrointestinal sistem hormon üreten hücreler, hormonlar ve etkileri. Bir enterokromaffin çeşidi olan arjantaffin hücreden serotonin salgılanması ve enterokromaffin benzeri hücreden histamin salgılanması tabloda gösterilmemiştir. Dikkat edileceği üzere doku boyunca farklı hücreler farklı salgılar yapmaktadır.

2) Safranin endokrin ve immün etkili faktörler veya öncülerini salgıladığı görülmüştür (Tablo-2). Mikrobiyotanın sterolbiyom genleriyle bu öncülleri hormonlara dönüştürmesi safrayı endokrin bir kaynak haline getirmektedir.

SAFRA ASİTLERİNDEKİ BİYOAKTİF BİLEŞİKLER	BİLEŞİĞİN İŞLEVİ
Nükleer faktör aktivatörleri	ENDOKRİN ETKİ: Endokrin düzenlenme
Tiroid hormon salgılatıcı	ENDOKRİN ETKİ: Enerji metabolizmasının düzenlenmesi
Yangıyı düzenleyici	YANGISAL ETKİ: Oral toleransı destekliyor
Antimikrobiyal	YANGISAL ETKİ: Mikrobiyotaya kompozisyonunu belirliyor
Toksin yıkıcı	REDOKS ETKİSİ: İlaç yıkar, bazen kanserojen toksin üretiyor
Kortizole dönüşümü engelleyici	ENDOKRİN ve YANGISAL ETKİ: Mikrobiyotaya tarafından dönüştürülen metabolitten redoksla gelişen biyoaktif metabolit
SAFRA ASİTLERİNDEN MİKROBİYOTA ARACILIĞYLA ÜRETİLEN BİYOAKTİF METABOLİTLER	BİLEŞİĞİN İŞLEVİ
Endokrin-aktif metabolit	ENDOKRİN ETKİ: 27 adet dekonjugasyon ürünleri enterositlerdeki özgün reseptörleriyle etki gösteriyor
Mikrobiyotaya modifiye edici metabolit	YANGISAL ETKİ: Mikrobiyotaya kompozisyonunu değiştiriyor
Kortizole dönüşüm engelleyicisini üretirici metabolit	ENDOKRİN ve YANGISAL ETKİ: Metabolitten redoksla dönüşümünü katalize ediyor
MİKROBİYOTANIN ÜRETTİĞİ BİYOAKTİF BİLEŞİKLER	BİLEŞİĞİN İŞLEVİ
Antimikrobiyal yıkıcı	YANGISAL ETKİ: Safranin mikrobiyotayı öldürülmesini engelliyor
Nükleer faktör aktivatör yıkıcı	ENDOKRİN ETKİ: Düzenleyici
Endokrin-aktif metaboliti yıkıcı	ENDOKRİN ETKİ: Düzenleyici
Kısa zincirli yağ asitleri	YANGISAL ETKİ: Düzenleyici
Steroid hormon yıkıcı	ENDOKRİN ETKİ: Düzenleyici
Sitokin mimetikleri	YANGISAL ETKİ: Düzenleyici
Katekolamin ve GABA yıkıcı	NÖRAL ETKİ: Düzenleyici

Tablo-2: Safta asitleri ve mikrobiyotaya kaynaklı endokrin ve immün etkili ürünler. Bulgular iki yoldan gelişen safra asitleri karışımı ve mikrobiyotanın ayrı ayrı ve birlikte lokal ve sistemik bir endokrin-immün interkom oluşturduğunu ortaya koymaktadır. Mikrobiyotaya aracılığı ile üretilen farklı biyoaktif metabolitler gösterilmiştir.

NÖROTRANSMİTTER / NÖROHORMON
Serotonin (5-hidroksitriptamin)
Histamin
Endorfin
Nöropeptid Y
Dopamin
Norepinefrin
GABA
NO
Epinefrin
Serotonin
Katekolamin öncüsü triptofan ve metabolitleri

Tablo-3: Gastrointestinal sistem-beyin-mikrobiyotaya aksının nörotransmitterleri/nörohormonları. Tabloda mavile gösterilen nörotransmitterler aksı ateşleyen vagus sinirinden salgılanmaktadır. Kırmızı renkte gösterilenler nörotransmitterler GIS mikrobiyotasının salgıladığı nörotransmitterler ve mimetikleri göstermektedir. GIS nöral ağı beyin ve omurilikten bağımsız olarak çalışabilmektedir.

3) Bağırsak hücrelerinin serotonin ve histamin salgılandığı görülmüştür (Tablo-3). Ayrıca, GIS mikrobiyotasının çeşitli nörohormonlar salgılayabildiği anlaşılmaktadır. Mikrobiyotaya ve bağırsak dokusunun farklı nörotransmitterleri veya mimetikleri salgılayarak nöral işbirliği yapması mikrobiyotanın nöral ağ üzerindeki etkisini göstermektedir (Şekil-1).

TARTIŞMA

Yapılan bu çalışmada açıkça ortaya konulmuştur ki bağırsak kendi nöral sistemi ve ürettiği hormonlar ve nörohormonları ile beyin ve distal organları etkileyen bir endokrin organdır. Gastrointestinal sistem hormonlarının bir çoğu nöral sisteme etki etmektedir. Bu çıkarım iki sistem arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, gastrointestinal sistemde bulunan mikrobiyotanın salgıladığı nörotransmitterler ve nörohormonlar da beyinle ilişki kurmaktadır. Ek olarak, safra sıvısındaki safra asitleri ve mikrobiyotanın bunlardan ürettiği metabolitlerin de endokrin etkili olduğu görülmüştür. Buna göre; (1) Enterik sistem - gastrointestinal mikrobiyotaya - beyin interkomu hattında ortaya çıkabilecek herhangi bir stresin doğrudan insan sağlığını etkileyeceği açıktır. Çalışmalar da göstermektedir ki obezite, kanser, IBD, ülser, reflü ve nevrozlar ve bazı psikiyatrik sendromlar sinir-endokrin hattı kaynaklı hastalıklardır. Öyleyse bu sorunların giderilmesi için söz konusu interkomun erken dönemde ve öncelikle incelenmesi hastalık gelişiminin koruyucu hekimlikle zamanında engellenmesini sağlayabilecektir; (2) Gebenin mikrobiyotaya veya GIS nöroendokrin ağının bazı maddelere ihtiyaç duyduğu zaman şahısta aşerme hissi uyandırabilir. Bu sinyal iletiminin incelenmesi düşünülmelidir; (3) Psikiyatrik sorunların GIS nöroendokrin ağını etkilemesi gibi tersine yolağın da, anoreksiya örneğinde olduğu gibi, psikiyatrik semptomlara yol açabileceği düşünülmelidir. Psikiyatride mikrobiyotaya ve GIS'in psikolojik rahatsızlıklara neden olduğu daha kabul gördükçe psikiyatrik hastaya yaklaşımda aslında hastalığın fizyolojik temelli olduğu ve hastalığın buna göre yönetilmesi yer bulacaktır. Böylece hayat kalitesinde iyileşme hızlıca sağlanabilecektir; (4) Sezaryanla doğan bebeklerde GIS problemleri daha çok görülebilir. Çünkü annenin anal kanal mikrobiyotasını almadan doğdukları için bağırsaklıkları geç oluşur. Buna bağlı olarak ileriki yaşlarda psikolojik rahatsızlıklar daha sık görülebilir; (5) Ghrelin beyin üstünden iştahı ve yemek yeme arzusunu arttıran hormonlardan biridir. Obezite sorunu yaşayan insanlarda bu hormon baskılanabilirse obezite sorununa çözüm kolaylaştırılabilir.

KAYNAKÇA

- H. Ahlman, O. Nilsson. The gut as the largest endocrine organ in the body. *Annals of Oncology*, 2001 ;12(Suppl.2):S63-S68
A. Melvin, C. W. Roux, N. G. Docherty. The Gut as an Endocrine Organ: Role in the Regulation of Food Intake and Body Weight. *Curr Atheroscler Rep.*, 2016, 18: 49
S. Kuk, Y. Uyar, S. Karaca, S. Yazar. Mikrobiota: Sağlıkta ve Hastalıkta, Doğumdan Ölümüne. *Türkiye Parazit Derg.*, 2016; 40: 97-106
Ş. Paker, *Histoloji*, 2. basım, Uludağ Üniversitesi, Bursa, 1993
H. Aktan, *Gastroenteroloji*, 1. basım, Makro Yayıncılık, Ankara, 1998
J.M. Ridlon, J.S. Bajaj. The Human Gut Sterolbiome: Bile Acid-Microbiome Endocrin Aspects and Therapeutics. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2015 ;5(2):99-105
E.V. Gart, J.S. Suchodolski, T.H. Welsh-Jr, R.C. Alaniz, R.D. Randel, S.D. Lawhon. Salmonella Typhimurium and Multidirectional Communication in the Gut. *Front. Microbiol.* 2016, 7:1827. doi: 10.3389/fmicb.2016.01827