



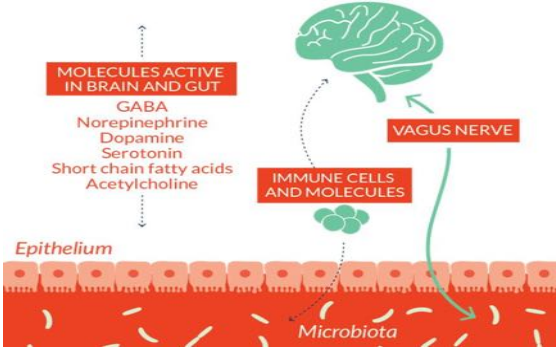
MELANKOLİK BAKTERİLER: Depresyon ve Bağırsak Bakterileri İlişkisi

İsra SARENKAPIC, Söylem TOKSÖZ, Zeynepnur GÜLDÜ, Berna KIZILTOPRAK, Levent İSMAİLİ, Elif Nur BÜLBÜL
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
EDİRNE

Giriş ve Amaç :

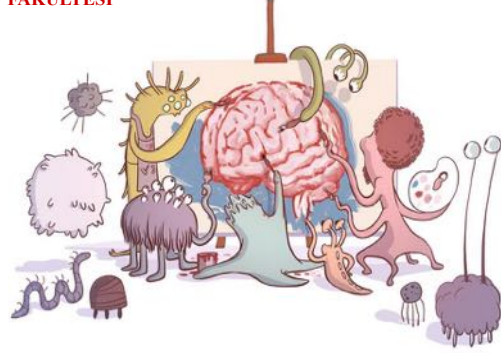
Bağırsak bakterileri son yıllarda bilim dünyasının ilgi odağı konumundadır. Bu çalışmada, bağırsak bakterilerinin Majör Depresif Bozukluk ile ilişkisini anlamak ve yapılmış çalışma sonuçlarını ortaya koymak amaçlandı. Bağırsak bakterileri beynimize ve dolayısıyla psikolojimize hükmediyor olabilir mi? Yoksa sadece nöroaktif maddelerin üretildiği küçük fabrikalardan mı bahsediyoruz?

PubMed verilerine göre konuyla ilgili 'yapılan 4 bini aşkın çalışmanın %90'ı son 5 yılda yapılmıştır'(1). İncelediğimiz çalışmalarda bağırsak bakterilerinin beyin fizyolojisi ve psikoloji üzerinde etkili olduğunu gördük(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18). Uzun yıllar boyunca depresyonun sadece beyinle ilgili olduğu düşünülüyordu. Ancak yapılan çalışmalarla ortaya konuldu ki depresyon mekanizması bağırsak bakterileriyle ilişkilidir. Bağırsak bakterilerinin tanımlanan 3 fizyolojik sistemde yaptıkları değişikliklerle antidepresan benzeri etkileri vardır(2). Üretilen sitokin miktarı değişimi, hipotalamus-hipofiz-adrenal(HPA) ekseninin düzenlenmesinde görevli genlerin hipokampal ekspresyonunun bariz değişiminde ve plazma metabolitlerin konsantrasyonunda etkili olurlar.



* Bağırsak bakterilerinin ürettiği metabolitler üzerinden etkisi:

Örneğin lactobacillus ve bifidobacterialar monosodyum glutamattan *gamaaminobutirik asit (GABA)* sentezleyebilmektedir(6). GABA eksikliğinde anksiyete, epilepsi, uykusuzluk gibi hastalıklar görülebilir. GABA beyinde sinir iletimini yavaşlatarak etki gösterir; yani engelleyici (inhibitör) bir nörotransmitterdir. Ayrıca GABA salınımını artıran çeşitli ilaçların sakinleştirici ama aynı zamanda bağımlılık yapıcı etkileri olduğu bilinmektedir. Escherichia, bacillus ve sacromicesler *norepinefrin* üretirler(6). *Norepinefrin*, strese tepki olarak salgılanan bir nörotransmitterdir. Hızlı kararlar verebilmemizi sağlar. Beyne giden oksijen miktarını artırır. Kalpten kan pompalanmasını düzenler. Kaslarımızı glikoz ve lipitleri daha verimli ve hızlı şekilde verir. Konsantrasyon ve dikkat süremizi uzatır. Candida, streptokok, escherichia ve enterokoklar *serotonin* üretir(7). *Serotonin* ya da halk arasında bilinen adıyla '*mutluluk hormonu*' bir nörotransmitter görevi gören ve insan vücudu tarafından üretilen bir kimyasaldır. *Serotonin*'in eksikliğinde ya da yapısal bozukluklarında depresyon ve anksiyete hastalıklarının oluştuğu bilinmektedir. *Serotonin*, triptofan isimli bir diğer kimyasaldan, biyokimyasal bir dönüştürme işlemi ile oluşur. Bağırsak bakterileri sinir sisteminde sentezlenenenden çok daha fazla *serotonin* üretirler(vücuttaki serotoninin yaklaşık %90'ını bağırsak bakterileri üretir). Bunun sebebi serotoninin psikolojik etkisinin yanı sıra bağırsak hareketlerini kontrol etme özelliğinin de olmasıdır. Bacillus ve serracialar *dopamin* üretmektedir(7). *Dopamin*, beyin ödül ve zevk merkezinde rol alan yardımcı bir nörotransmitterdir. Ödül mekanizmamızı tetikleyerek bize gereken enerjeyi sağlar. Depresyonda da *serotonin* ile birlikte rolü olduğu bilinmektedir.(8)



"Mutluluk hormonu olarak bilinen serotoninin %95'i bağırsaklarda, %5'i beyinde yapılıyor(3)."

* HPA aksı üzerinden etkisi:

Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA aksı), ya da Limbik-Hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (LHPA), kompleks geribildirim mekanizmalarına sahip nöroendokrin bir yolaktır. HPA ekseninde dinlenme durumu ve hiperaktivite durumunda strese karşı tepki oluşumu Majör Depresif epizodlarla ilgili yapılan çalışmalarda en kapsamlı çalışılan anomalidir. Melankoli, psikoz ve intihar eğilimiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bünyelerinde hiçbir mikroorganizma bulundurmayan farelerde (Germ Free, GF) HPA ekseninde strese hiperaktif cevap gözlemlenmiştir(4). Gene GF farelerde yapılan araştırmada Bifidobacterium infantis verildiğinde HPA'nın strese aşırı tepki verme durumunun tersine döndüğü gözlemlendi(5). Feçes ile erken dönem tedavi edildiğinde GF farelerde HPA eksenini artmış cevabının normal seviyeye geldiği gözlemlenmiştir. Bu da erken gelişim evresinde mikroplarla maruz kalmanın HPA ekseninin inhibitör nöral düzenlemeye karşı duyarlılığını arttırması için gerekli olduğunu göstermektedir(4)



* İmmün uyarılma üzerinden etkisi:

Bağırsak bakterileri ve insan hücreleri arasındaki etkileşim, IL (interlökin)-8 ve IL-1 gibi proinflatuar, IL-10 ve TGF-B (transforming growth factor B) gibi çeşitli sitokin ve kemokinlerin üretimini düzenlemektedir(9). Bu etkileşim PRR(kalıp tanıma reseptörü) bir türü olan TLR(Toll benzeri reseptör) sayesinde olmaktadır(10,11). Hücre dışı veya endozomal patojen-ilişkili moleküllerin tanınmasına TLRler olarak bilinen membran boyunca uzanan proteinlerin bir dizisi aracılık etmektedir. Interferon alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin depresyona yol açtığı bilinmektedir(12, 13). Antidepresanların IL10 üzerinden inflamasyonu baskılayarak etki ettiği düşünülmektedir (14). Çeşitli bağırsak bakterileri de IL10 seviyesini arttırlar. Mikroorganizma barındırmayan farelere oral yoldan kommensal bakteri verildiğinde veya Lactobacillus GG verildiğinde IL10 seviyesi arttığı gözlemlenmiştir(15,16) Bakterilerin antidepresan etkileri yakın gelecekte depresyon tedavisinde 'psikobiyotik' kullanımını görebileceğimizi düşündürüyor.(Psikobiyotik:antidepresan etki gösteren bakteri).

Bu mekanizmalar üzerinden psikolojimizi ve hatta kişiliğimizi etkileyen bakterilerimizin belki de bunu yapmak için evrimsel bir sebebi vardır. John Cryan'ın da dediği gibi 'Bizim sosyal olmamıza ihtiyaçları var. Böylece daha çok insana ulaşabilirler.'



Kaynakça:
1-Shanon S, Yash PK (2014) A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. Mayo Clin Proc, 89:107-114
2-Abildgaard A, Elving B, Holmald M, Wegener G, Lund S (2017) Probiotic treatment reduces depressive-like behaviour in rats independently of diet. Psychoneuroendocrinol, 79:40-48. Epub Feb 2017
3-Durbin MD, Turk J (2007) The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. Gastroenterology, 132:1397-414.
4-Suda H, Chida Y, Akibada N, Chida Y, Aiba Y, Sameda I, Oiyama N, Yu XN et al. (2004) Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-adrenal system for stress response in mice. J Physiol, 558:263-275.
5-Debonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan PE, Dinan TG (2010) Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. Neuroscience, 170:1179-1188
6-Bravetti E, Boss RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C (2012) L-Glutamyl-L-tryptophanamide production by culturable bacteria from the human intestine. J Appl Microbiol, 113:611-617
7-Lyte M (2011) Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for reactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. Bioscience, 35:374-381
8-Sudo N, Piaras C (2008) Role of Serotonin and Dopamine System Interactions in the Neurobiology of Impulsive Aggression and Its Comorbidity with other Clinical Disorders. Aggress Violent Behav, 2008 Oct; 13(5): 383-395

9-Nishikawa AS (2009) Microbes in gastrointestinal health and disease. Gastroenterology, 136:65-80
10-Carvalho FA, Ailken JD, Vijay-Kumar M, Dewitt AT (2012) Toll-like receptor gut microbiota interactions: perturb at your own risk! Annu Rev Physiol, 74:177-198
11-Lucas K, Mass M (2013) Role of the toll like receptor (TLR) radical cyclase chronic inflammation: possible treatments targeting the TLR4 pathway. Mol Neurobiol, 48:190-204
12-Milina M, Castellani P, Morena-Espino J, Nalinova R, Valdes M, Farns X et al. (2012) Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry, 73:1218-1218
13-Nishi MD, Liu S, Manatunga A, Rayner EB, Baloon CL, Woolhiser BJ et al. (2012) Neurobehavioral effects of interferon- α in patients with hepatitis C: Symptom dimensions and responsiveness to paroxetine. Neuropsychopharmacology, 37:1444-1454
14-Macherson AJ, Uhr T (2002) Gut flora-mechanisms of regulation. Eur J Surg, Suppl, S87-93-97
15-Kopp MV, Goldstein M, Dietschek A, Sofka J, Heizmann A, Urbank R (2008) Lactobacillus GG has in vitro effects on enhanced interleukin-10 and interferon-gamma release of mononuclear cells but no in vivo effects in supplemented mothers and their neonates. Clin Exp Allergy, 38:602-610
16-Mass M, Kassis G, Kubera M, De Baets M, Steinbusch H, Bosmans E (2005) The negative immunoregulatory effects of fluoxetine in relation to the cAMP-dependent PKA pathway. Int Immunopharmacol, 5:609-618
17-Dinan TG, Cryan PE (2013) Melancholic Microbes: a link between gut microbiota and depression? Neurogastroenterol Motil, 25(9):713-719
18-Erenel A, Ceylan ME (2015) Bağırsak Beyin Eksenini Psikolojik Bozukluklarda Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü. Polityayında Güncel Yaklaşımlar, 7(4):461-472