

Dünyada nüfus artışına ve gelişimine paralel olarak hayvansal protein talebi hızla artmaktadır. Bu talep, kapasite artışı ve verimliliğin artırılmasıyla karşılanmaya çalışılmaktadır. Et üretimi 1961-2014 yılları arasında yaklaşık 5 kat artarken bu sürede kanatlı eti üretimi 12 kattan fazla, yumurta üretimi 6 kat civarında artmıştır (\*). Kanatlı üretimindeki bu hızlı artış, onlarca disiplinin ortak çalışması neticesinde gerçekleşmektedir. Bu hızlı artış bazı olumsuzlukları da beraberinde getirmektedir. Hayvan sağlık problemlerinde artış, hayvan refahı, antibiyotik direnci, gıda kaynaklı patojenlerdeki artış, çevre problemleri bunlardan bazılarıdır.

Bu olumsuzlukların minimumda olması neticesinde;  
- insanların sağlıklı ve kaliteli protein ihtiyacı karşılanacak,  
- gıda kaynaklı patojenlerin yayılımı azalacak,  
- insan ve hayvan sağlığı için hayati derecede önemli olan antibiyotiklere karşı direnç gelişimi azalacak,  
- sektörel kârlılık artacak,  
- çevre problemleri azalacak,  
- hayvan refahı artacaktır.

Yukarıda sayılan olumsuzlukları engellemek için elimizde bir çok silah mevcuttur. Bunlardan en önemlisi bağırsak sağlığı yönetimidir. "TEK SAĞLIK" konseptinin merkezinde de bağırsak sağlığı yer almaktadır.

Sağlıklı bağırsak = Sağlıklı hayvan = Sağlıklı insan

Bağırsak sağlığı ne kadar iyi olursa zooteknik performans o kadar iyi olacak ve yukarıdaki saydığımız olumsuzlukların bir çoğu da olmayacak veya minimum düzeyde olacaktır.

NutriMOORE olarak bağırsak sağlığı merkezli vereceğimiz teknik servisin bir parçası olarak, sizlere GutTECH'i sunuyoruz. GutTECH'te temelde bağırsak sağlığı olmak üzere genel kanatlı sağlığı, beslenme ve performansı konularına bilim ve pratiği birleştirmek üzere değinerek sektöre fayda sağlamayı hedeflemekteyiz. Bu platformun sektörün buluşma noktası olmasını dilediğimiz için, talep doğrultusunda tüm sektör paydaşlarının, ticari paylaşımlar dışında, tüm öneri ve deneyimlerine yer verilecektir. Katkılarınızı heyecanla bekliyoruz.

Saygılarımla,  
**İbrahim ARPACI**

## KONULAR:

- Kanatlı Hayvanlarda Sindirim Sistemi Organları ve İşlevleri
- Kanatlı Hayvanlarda Bağırsak Sağlığı
- Bağırsak Sağlığı Unsurları

## ÖZEL KONU: "Kanatlılarda Bağırsak Epiteli Bariyeri ve İşlevi"

Yaklaşık olarak MÖ 400 yıllarında Hipokrat, "her hastalığın bağırsaklarda başladığına" ve "ölümün bağırsaklarda yattığına" inanıyordu (1). Bağırsak vücudun en önemli organlarından biridir. Hatta kimi bilim insanlarıncı ikinci beyin olarak nitelenmektedir. Bağırsak vücutta tüm sistemlerle yoğun bir şekilde doğrudan ilişki içerisinde. Bu nedenle organizmada homeostazisin tam merkezinde yer alır. Bağırsakta oluşan/oluşabilecek bir olumsuzluk, tüm sistemi etkileyecektir.

Kanatlıların sindirim sistemi anatomisi ve fizyolojisi, birkaç istisna dışında (kursak, taşlık, proventrikulus, kısa kolon, kloaka), memelilere benzer (2). Kanatlılarda uçmaya yönelik adaptasyon nedeniyle, vücut ağırlığına göre sindirim sisteminin boyutu küçüktür. Bu, daha yüksek vaskülarite, daha yüksek mide salgı oranı, daha uzun geçiş süresi ve memelilere kıyasla sindirim sisteminin daha asit yapıda oluşu ile dengelenir. Buna karşın, kanatlıların yüksek miktarda bağırsak villusu (3), yüksek epitelyal devir hızı oranı (48 ila 96 saat) ve hızlı enflamatuvar tepki süresine (memeli vs. kanatlı, sırasıyla, 3-4 güne vs. 12 saatten az) sahip olmalarından ötürü, sindirim kapasitesiyle ilişkili problemlere, memelilere göre daha duyarlıdır.

Sağlıklı bir kanatlı genel olarak, performans standartlarını karşılayacak fizyolojik işlevlerini yerine getirebilen bir kanatlı hayvan olarak tanımlanmaktadır. Beklendiği şekilde performans sergilemesi kanatlının bağırsak homeostazisini koruyabildiğini ve çevresel baskılayıcılara karşı koyabildiğini göstermektedir. Kümes hayvanları, her gün aldıkları hava, su ve yem, ayrıca birlikte bulundukları diğer kanatlı hayvanlar aracılığıyla, sayısız miktarda potansiyel patojen ajanlarla dolu çevrelerde yaşar. Bu yüzden bir etlik pilicin hiç hastalık bulundurmamasından şüphe duyulur.

Kanatlıların sağlığını değerlendirebilmek açısından içinde bulundukları koşulları, günümüz performans gereksinimleri nedeniyle hayvanlar üzerinde oluşan aşırı yükün etkisi (4) ve dolayısıyla performansı tanımlayan sindirim organlarını daha iyi tanımak çok büyük öneme sahiptir. Bu nedenle GutTECH'in ilk sayısında, ağırlıklı olarak bağırsaklar, işlevleri ve bağırsak sağlığı / unsurlarından söz ediyor olacağız.

Bağırsak sağlığını korumak ve iyileştirmek için bağırsakların yapısının ve işlevselliğinin açık bir şekilde anlaşılması önemlidir.

## Kanatlılarda Sindirim Sistemi Organları ve İşlevleri

### KURSAK

Kanatlılarda gıda ağızda nemlendirilmez ve öğütülmez, çoğunlukla bir işlemde geçmeden yutulur. Yutulduktan sonra gıda ya kursağa girer ya da kursak boşsa doğrudan proventrikulusa veya taşlığa gider. Enzim salgılamadığı için ve bildirilmiş dikkate değer bir emilim gerçekleştirmediği için kursağın doğrudan besleyici rollere sahip olduğu düşünülmektedir (2, 5). Ancak burada dikkate değer bir nemlendirme meydana gelir ve bu da sindirim kanalının devamında öğütmeye ve enzimatik sindirime yardımcı olabilmektedir. Kursak içeriği aşamalı olarak nemlendirilir ve yaklaşık 60 dakika içinde %50 nem oranına ulaşır. Kursak pH'sı 4,9 - 6,0 aralığındadır (2).

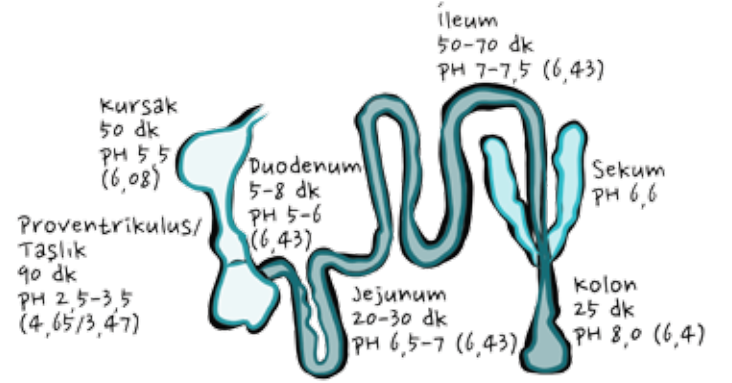
### PROVENTRİKULUS VE TAŞLIK

Proventrikulus ve taşlık kanatlıların gerçek mide unsurlarıdır; proventrikulus tarafından hidroklorik asit ve pepsinojen salgılanır ve taşlığın kas hareketleri sayesinde içerik ile karışır. Bununla birlikte, yem ağızda öğütülmediği için taşlığın bu görevi yerine getirmek gibi bir önemli işlevi daha vardır (2). Proventrikulustan salgılanan mide suyunun 2 civarında bir pH değerine sahip olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, taşlıkta veya proventrikulusta bulunan gıdanın miktarı, tutulma süresi ve kimyasal özellikleri daha değişken ve genellikle daha yüksek bir pH'ya yol açmaktadır. pH 2,5 - 3,5 aralığındadır (2).

### İNCE BAĞIRSAK

İnce bağırsak, sindirimin büyük bir kısmının ve besin emiliminin, pratik olarak tamamının, gerçekleştiği yerdir. Bu kısmın ilk parçası duodenumdur. Bu kısım pankreas ve safra kanallarının çıkış yerinde sona eriyor olsa da buradaki çok kısa tutulma süresince (5 dakikadan az olduğu hesaplanmıştır), taşlığın asidik içeriği gastroduodenal akışlar yoluyla safra ve pankreas salgıları ile karışır (6). Sonuç olarak, pH hızla 6'nın üzerinde bir seviyeye yükselir ve sindirim süreci başlar. Yağın %95'inin duodenumda sindirildiği bildirilmiştir (7). Yumurta kesesi bakiyesinde son bulan komşu kısım (Meckel divertikülü) genellikle jejunum olarak ifade edilir (2). Tüm ana besinler büyük ölçüde burada sindirildiği ve emildiği için bu kısım önemli bir role sahiptir. Bu kısmın boş ağırlığının ileumdan genellikle %20 ila 50 kadar daha fazla olması önemli rolünü ortaya koymaktadır (2, 8, 9).

Büyük boyutuna rağmen bu kısımdaki tutulma süresinin genellikle 40 ila 60 dakika olduğu bildirilir ki; bu ileumdaki tutulma süresinin yarısı kadardır (10, 11). %25 daha fazla taşıma kapasitesine karşın daha kısa tutulma süresi, ileuma kıyasla bu kısma daha fazla miktarda materyalin giriyor olmasının sonucudur (12). Yağ, nişasta ve protein kaynaklı sindirim ürünlerinin emiliminin büyük ölçüde jejunumun sonunda tamamlandığı gösterilmiştir. İleum ince bağırsağın son kısmıdır ve ileo-çekko-kolik eklemden son bulur.



Şekil 1. Kanatlılarda sindirim sistemi organları pH ve geçiş süreleri (a)

Bu kısmın uzunluğunun, jejunumun uzunluğuyla yaklaşık olarak aynı olmasına karşın, daha önce belirtilmiş olduğu gibi, ağırlığı çok daha düşüktür (13). Bir miktar yağ, protein ve nişasta sindirimi ile emilimi olsa da bu kısmın esas olarak, su ve mineral emiliminin yapıldığı yer olarak iş gördüğü düşünülmektedir (2).

### SEKUM

Sekum, ileum ve kolon bağlantısında ileuma doğru uzanan bir çift kör kese olarak yer almaktadır (14). Kas halkasının hemen distalinde kolona bağlanarak ileumu kolondan ayırır. Sekumun sabah ve öğleden sonra olmak üzere ortalama iki kez boşaldığı gözlemlenmiştir (15, 16). Sekumların önemli bir işlevi elektrolitlerin ve suyun emilimini gerçekleştirmektir; bu yüzden sekumlar bağırsakların kantitatif olarak en önemli kısmı olarak tanımlanmaktadır (2). Renal kaynaklı suyun %36'sının, sodyumun %75'inin aşağı sindirim kanalında emildiği hesaplanmıştır ve sekumlar buradaki en önemli organdır (17), pH 6,5 civarındadır.

## Kanatlı Hayvanlarda Bağırsak Sağlığı

Modern tavuğun sindirim kanalı, yumurtacı tavuklarda yumurta sayısı ve etlik piliçlerde büyüme oranı için yapılan yoğun ıslah sebebiyle meydana gelen büyük değişikliklere uyum sağlamak zorunda kalmıştır. 30 günlük yaşta bir erkek etlik piliç günde kendi ağırlığının %10'u kadar yem tüketir ve bu yüzden sindirim kanalının saatte 7 gramdan fazla yemi işleyebilmesi gerekir. Bu 75 kg ağırlığındaki bir insanın vücut ağırlığına denk gıda alması için 16 saat boyunca her saat 450 g'den daha fazlasını yemesinin karşılığıdır (2).

**Optimum bağırsak sağlığı  
üretim hayvanlarının performansı için çok  
önemlidir ve hayvan üretim endüstrilerinde  
hayvan sağlığı ile aynı anlama gelmektedir.**

**BAĞIRSAKLAR** rasyon enerjisinin  
**%20** 'sini tüketir.

Bu yüksek üretim oranının ve yüksek gıda alımının sindirim kanalını işlev bozukluklarına açık hale getireceğini düşünmek yanlış olmaz (2). Sindirim kanalının yeterince gelişmemesi ya da mikroflora veya rasyondaki eksiklikler gibi dış etkenler işlevselliğin bozulmasına neden olabilir (2).

Bağırsak, intestinal ve / veya enterik kelimelerinin gastrointestinal kanal ile ilgisi açıkça ortada olsa da "sağlık" terimini tanımlamak daha sorunlu olduğundan "bağırsak sağlığı" terimi için tam bir tanım yapmak; bilimsel açıdan bağırsak sağlığının ne olduğunu, nasıl tanımlanabileceğini ve en önemlisi de nasıl ölçülebileceğini ifade etmek oldukça zordur. Bilimsel disiplinlerin öngörülleri sebebiyle hiçbir açık tanımlama tamamen kapsayıcı olamamaktadır. Bağırsak sisteminin esas olarak gastrointestinal kanal anlamına geldiğini bildiğimiz için; bağırsak sağlığı dendiğinde havada kalan şey "sağlığın" tanımıdır. Tıpta bağırsak sağlığı genellikle "klinik hastalık bulunmaması" ile ilişkili iken, hiç bir hastalık klinik belirtisi olmadan da hayvan performansının düştüğü iyi bilindiğinden, bu tanım çiftlik hayvanlarına uygulanamaz.

Hayvan performansı ile bağırsak sağlığı doğrudan ilişkidir. Besinlerin sindirimi ve emilimi, konağın metabolizması ve enerji üretimi, stabil bir mikrobiyom, mukus tabakasının gelişimi, bariyer işlevi ve mukozal bağışıklık yanıtları dahil olmak üzere bağırsak kanalının tüm fizyolojik işlevlerini kapsayan net bir tanım bulunmamaktadır.

### Bağırsak Sağlığı Unsurları

Bağırsak sağlığını tartışırken aslında, bağırsak homeostazisini korumak için birlikte çalışan bir takım fizyolojik, mikrobiyolojik ve fiziksel işlevlerden söz edilmektedir. Bağırsakların en temel işlevi diyetle bulunan besinlerin etkin bir şekilde **sindirilmesi** ve **emilmesidir**. Çevre ile sürekli etkileşim halinde olan, en geniş yüzey alanına sahip organ olan bağırsaklar, çevresel toksinlere ve potansiyel patojen mikroplara maruz kalmayı azaltan etkili bir **bariyer işlevi** (epitel astar) sağlamalı, aynı zamanda da **besinlerin emilmesine** ve **atıkların elimine edilmesine** izin vermelidir. Bağırsakların bir başka önemli işlevsel unsuru da **etkili bir bağışıklık sistemidir** (18).

Bunun yanında bağırsaklar, yalnızca patojenlerin kolonileşmesine karşı ikinci bir bariyer oluşturmakla kalmayıp bağışıklık gelişimini ve olgunlaşmasını da düzenleyen ve konağın beslenmesi için metabolitler sağlayan çeşitli mikrobiyotanın gelişimi için bir platform meydana getirmektedir. Ayrıca, bağırsaklarda çok sayıda nöron, bağırsak hormonları ve sekonder mesajcılar bulunur ki; bu yüzden vücuttaki en büyük nöroendokrin organ olarak görülmektedir (18). Bu özelliği sayesinde de konağın çok sayıda fizyolojik işlevlerini düzenlemektedir.

### Kanatlılarda Bağırsak Epiteli Bariyeri ve İşlevi

Hayvan bağırsağının besinleri emme ve de patojenlerin ve toksinlerin vücuda girmesini ve hastalığa yol açma potansiyelini önlemek için bir bariyer oluşturma rolleri vardır. Epitel hücrelerinin doğru bir şekilde işlemesi ve patojen bakterilerin girişlerinin önlenmesi için bağırsak bariyerinin bütünlüğünün korunması esastır. Zarar görmüş bağırsak bariyeri, bağırsak geçirgenliğinin artması, bu nedenle de luminal antijenik ajanların (bakteriler, toksinler, gıda-ilişkili antijenler) epitel dokudan "sızarak" epitel altı dokulara ulaşması; enflamasyon, emilim bozukluğun, ishal ve potansiyel sistemik hastalık oluşmasıyla karakterizedir (19). Çevre, beslenme ve patofizyolojik stres koşulları altında hayvanlar, bariyerin bozulmasına açık hale gelmektedir (20).

**12 SAAT**ten  
kısa sürede  
**HIZLI YANGISAL**  
**TEPKİ**

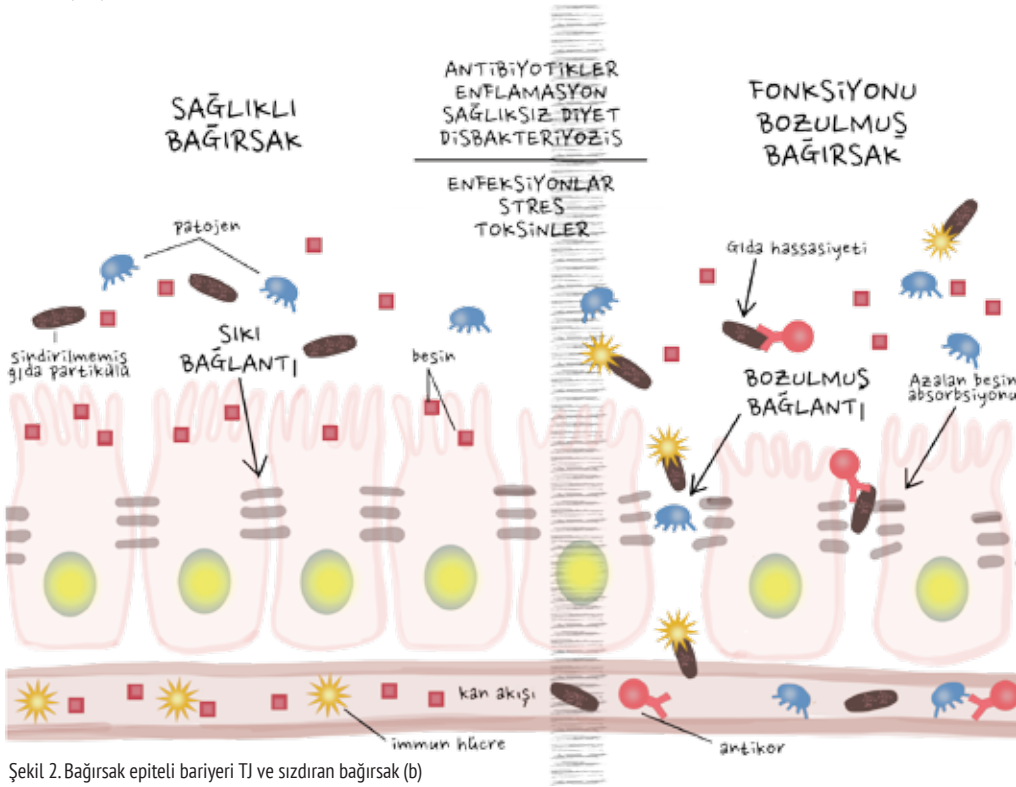
Bağırsak epitel bariyeri bağırsak lümeni ile iç ortam arasındaki ilk savunma hattını oluşturan silindirik epitel hücreleri tabakasından meydana gelir. Bağırsak epitel hücreleri çoğunlukla (%80'in üzerinde) emilim yapan enterositlerdir ama aralarında entero-endokrin, goblet ve Paneth hücreleri de bulunur (21). Epitel doku besinlerin emilimine izin verirken patojenler, toksinler ve antijenler gibi pro-enflamatuvar moleküllerin luminal çevreden mukozal dokulara ve dolaşım sistemine geçmesine karşı bir fiziksel bariyer oluşturur. Epitel dokunun seçici geçirgenliğinde iki yolak bulunur: transselüler ve paraselüler yollar. Transselüler yolak şekerler, amino asitler, peptitler, yağ asitleri, mineraller ve vitaminler gibi besinlerin emilmesinde ve taşınmasında yer alır (22).

Hücre zarı geçirgen olmadığı için bu sürece apikal ve bazolateral membranlarda bulunan spesifik taşıyıcılar veya kanallar baskın olarak aracılık eder. Paraselüler yolk komşu epitel hücrelerinin arasındaki hücreler arası alana taşınma ile ilişkilidir. Bu epitel hücreleri paraselüler geçirgenliği düzenleyen ve epitel bariyerin bütünlüğü için çok önemli olan hücreler arası bağlantı kompleksleri tarafından birbirlerine sıkıca bağlanmıştır. Bu bağlantılar sıvıların, elektrolitlerin ve küçük makromoleküllerin geçişine izin verir ama büyük moleküllerin geçişini önler (22).

Hem sıkı bağlantılar hem de aderens bağlantılar (birlikte apikal bağlantı kompleksi diye bilinirler) aktin hücre iskeleti ile ilişkilidir (25, 26). Desmozomlar ve aralık bağlantıları sırasıyla hücre-hücre adezyonunda ve hücreler arası iletişimde yer alırlar (27). Hücre iskeleti, tüm ökaryot hücrelerin yapısının korunmasında önemli olan sitozolden uzanan protein filamentlerinden meydana gelen karmaşık bir yapıdır. Hücre iskeletinin bozulması bağırsak bariyerinin bütünlüğünün kaybolması ile ilişkilidir.

**Sıkı bağlantılar komşu hücre membranları arasındaki boşluğu kapsayan protein dimerleri tarafından oluşturulur (şekil 2).**

Sıkı bağlantı oluşumunda rolleri iyi bilinen 50'nin üzerinde protein vardır. Bu proteinler dört integral transmembran proteinini (örneğin okludin, kladinler, bağlantı adezyon molekülleri (JAM) ve triselülin) ve zonula okludens proteinleri gibi sitozol iskele proteinlerini içerir. Transmembran proteinlerin hücre dışı bölgeleri komşu hücreler ile homofil ve heterofil etkileşimler yoluyla bir seçici bariyer oluşturur.



Şekil 2. Bağırsak epiteli bariyeri TJ ve sızdıran bağırsak (b)

Bağlantı kompleksleri sıkı bağlantılardan (tight junctions), aralık bağlantılarından (gap junctions), aderens bağlantılardan (adherens junctions), ve desmozomlardan (desmosomes) meydana gelir (23). Sıkı bağlantılar en apikal konumda bulunurlar ve temel olarak paraselüler yolağın geçirgenliğinin kontrolünden sorumludurlar (24). Aderens bağlantılar sıkı bağlantıların altında bulunurlar ve hücre-hücre adezyonunda ve hücreler arası sinyal iletiminde yer alırlar (25).

Bu transmembran proteinlerin hücre içi kısımları ZO proteinleri ile etkileşir (28), onlar da transmembran proteinleri bağlantı çevresinde aktomiyozin halkasına sabitler (29). Sıkı bağlantı proteinlerinin aktin hücre iskeleti ile etkileşimi sıkı bağlantının yapısının ve işlevinin korunması için çok önemlidir. Ayrıca, sıkı bağlantı kompleksinin aktomiyozin halkası ile etkileşimi sıkı bağlantı bariyeri bütünlüğünün hücre iskeleti düzenlenmesine imkan verir.

Sıkı bağlantılar durağan bariyerler değildir, gıda kalıntıları ve patojen ve kommensal bakteriler gibi dış uyaranlar ile etkileşimlerden dolayı sürekli olarak yeniden modellenen son derece dinamik yapılardır. Sıkı bağlantı yapılarının birleşmesi, çözülmesi ve bakımının düzenlenmesi çeşitli fizyolojik ve patolojik uyaranlardan etkilenir. Sıkı bağlantı düzenlenmesinde ve transmembran proteinler ve aktomiyozin halkası ile etkileşimlerde yer alan sinyal yolları, protein kinaz c (PKC), mitojen-aktif protein kinazlar (MAPK), miyozin hafif zincir kinaz (MLCK) ve küçük GTPazların Rho ailesi dahil olmak üzere birçok sinyal proteini tarafından kontrol edilir (30).

**Bağırsaklarda yaklaşık**

**700 - 800**

**bakteri türü,**

**20 hormon bulunur.**

## Bozulmuş Bağırsak Epiteli Bariyeri İşlevi ve Büyüme Performansı

Kanatlılarda bağırsak patojenlerinin etkileri her zaman açık değildir, ancak piliçlerin semptomları göstermedikleri olgularda bile yem tüketimi, büyüme, bağışıklık sistemi ve diğer sağlık parametreleri üzerinde olumsuz etkiler oluşabilir. Bağırsak bariyerindeki hasarın, patojenlerin lamina propria tabakasına geçişini artırabildiği ve konağın bağışıklık sistemini aktive ettiği, bozuk besin emilimi sonucunda da patojenlerin üremek için ihtiyaç duydukları substratlara ulaşabildikleri gösterilmiştir (32,33).

Örneğin, bakteriyel endotoksine (*Escherichia coli* veya *Salmonella typhimurium*) maruz kalmanın kanatlıların performansını vücut ağırlığında azalma ve yem dönüşüm oranında kötüleşme şeklinde etkilediği bildirilmektedir (34). Ayrıca, bazı çalışmalar *Campylobacter*'in vücut ağırlığında azalmaya ve piliçlerin refahı üzerinde olumsuz etkilere neden olarak kanatlı üretimini olumsuz etkilediğini göstermiştir (35, 36, 37). Buna ek olarak, subklinik nekrotik enteritisin, sağlıklı kanatlara kıyasla, vücut ağırlığında %12 azalmaya ve yem dönüşüm oranında (FCR) %10.9 artışa neden olduğu; ve bunun tüm dünyadaki kümes hayvanları endüstrisi üzerinde önemli bir ekonomik yük oluşturduğu hesaplanmıştır (38). Subklinik nekrotik enteritis ile ilişkili vücut ağırlığı ve FCR değişimlerinden kaynaklanan kayıpların pazar ağırlığına ulaşana kadar her sürü (20.000 kanatlı) için 878,19 \$ ile 1.480,52 \$ arasında olduğu bildirilmektedir (38).

Bağırsak patojenlerinin bozuk bağırsak bariyeri sebebiyle, büyümeyi etkileme mekanizmaları şunlar olabilir:

- 1) protein sentezine ve yıkımına müdahale etmek;
- 2) bağırsak bütünlüğünü değiştirmek (bağırsak villuslarına hasar vermek) ve besin taşıyıcıların normal eylemlerini bozmak, bunun sonucunda besin emiliminin düşmesi;
- 3) lümendeki patojenlerin üremesi için bulunan besinlerin artması, bunun sonucunda enfeksiyonun şiddetinin artması;
- 4) bağırsağın bakım/onarım gereksinimlerinin artması (bağışıklık işlevi ihtiyaçları için) ve bu yüzden konak için besinlerin azalması;
- 5) sindirim enzimlerinin sentezine ve/veya aktivitelerine müdahale edilerek besin kaybının artması (sindirilebilirliğin düşmesi) (32, 33, 37, 39).

**Bağırsaklardaki toplam BAKTERİ sayısı,  
toplam HÜCRE sayısının**

**YAKLAŞIK 10 KATIdır.**

Son olarak, bağırsak patojenleri (subklinik enfeksiyonlar) üretim kayıpları, kanatlıların düşük refahı ve insan tüketimi için olan ürünlerin kontaminasyon riskinin artarak yüksek ekonomik kayıplara yol açması sebeplerinden dolayı kümes hayvanları endüstrisinde önemli bir sorun oluşturmaktadır (31).

## Enflamasyon ve enfeksiyon bariyer işlevini BOZAR

Bağırsak sıkı bağlantı bariyerinin geçirgenliğine farklı faktörlerin etki edebildiği bildirilmektedir (40). Hayvanlar stres altındayken veya bağırsak enflamasyonları olduğunda, küçük miktarlarda luminal toksin, kommensal mikroflora ve patojenlerin sıkı bağlantılar yoluyla epiteli geçebildiği ve dolaşıma girebildiği gösterilmiştir. Patojenler ayrıca bağışıklık ve bağırsak epiteli hücrelerinden pro-enflamatuvar sitokinlerin lokalize salgılanmasını da uyartabilmektedirler. Sonuç olarak, bu enflamasyon ve stres yanıtları, miyozin hafif zincir kinaz tarafından, miyozin hafif zincirinin fosforilasyonuna sebep olarak bağırsak epiteli sıkı bağlantılarının kasılmasına ve açılmasına ve bağırsak geçirgenliğinin artmasına yol açabilmektedir (41, 42).

Bazı bakteriyel patojenler sıkı bağlantıları bozarak ve enflamasyon zinciri başlatarak bağırsak bariyeri işlevine zarar verebilmektedir (43). Buna ek olarak, bunların çoğu ya doğrudan efektör proteinleri kullanarak ya da endotoksinlerini kullanarak epitel hücrelere saldırmaktadır. Enteropatojen *Escherichia coli* (EPEC), *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter concisus* ve *Salmonella typhimurium* dahil olmak üzere birçok enteropatojen bakterinin sıkı bağlantıların bozulmasında rol oynadığı bildirilmektedir (44).

Gram-negatif bakterilerin endotoksinleri (LPS) gibi bakteriyel toksinlerin, bağırsak epitel bariyeri işlevinde bozulmalara sebep olabildiği gösterilmiştir (34). Bu yüzden, bağırsak hastalıkları ve sistemik hastalıklar, sızdıran epitel bariyeri ile ve bunun sonucu olan bağırsağın endotoksin geçirgenliğinin artması ile ilişkilendirilmektedir. Buna ek olarak endotoksinlerin bağırsak bütünlüğünü ve bağlantı organizasyonunu değiştirebildiğini gösterilmiştir (45).

**Bağırsak bariyerinin bozulması, besin emiliminin bozulmasına ve bağırsak bakterilerinin çeşitli iç organlara geçmesine yol açarak hastalığa ve düşük büyüme performansına yol açmaktadır (31).**

**Genel olarak bozuk bir bağırsak bariyeri işlevinin birçok lokal ve sistemik hastalığın ortak bir özelliği olduğu sonucuna varılabilir ve sızdıran bir bağırsağın klinik semptomların şiddetine katkı sağladığı düşünülür. Bağırsak patojenleri konağın sıkı bağlantı bariyeri işlevini değiştirmek için çeşitli stratejiler kullanırlar ve bu değişimler farklı enfeksiyon sonuçlarına katkı sağlayabilir. Bazı bağırsak patojenlerinin sıkı bağlantı komplekslerini bozma mekanizmaları ve bu bozulmaların gastrointestinal işlev bozukluklarında nasıl etkili oldukları ilerleyen bölümlerde daha ayrıntı olarak anlatılacaktır.**

## Bağırsak Patojenleri ve Bariyer İşlevine Etkileri

### 1. Enteropatojen *Escherichia coli* (EPEC)

Enteropatojen *E.coli* hem insanlarda hem de hayvanlarda bakteriyel ishalin ve hemorajlı kolitin başlıca sebebidir ve bağırsak epitelinin bariyer işlevi üzerinde etkileri bulunur (46, 47). *EPEC*'in doğrudan kendi sitoplazmasından konak hücre sitoplazmasına efektör protein soktuğu ve böylece hücrenin sinyal yollarını değiştirerek veya bloke ederek ökaryot hücre işlevlerini değiştirdiği bildirilmiştir (48). Bir in vitro çalışmada *EPEC*'in tek tabaka halindeki bağırsak epitel hücrelerinde zamana ve doza bağlı bir doku direnci düşüşüne ve paraselüler geçirgenlikte artışa yol açtığını gösterilmiştir (49).

Bakteri toksinlerinin sıkı bağlantıları (tight junction, TJ) zayıflatma ve paraselüler geçirgenliği artırma yeteneklerinin olduğu kanıtlanmıştır. Bu etkilerin, doğrudan TJ proteinlerinin (okludin, klaudinler, ZO-1, ZO-2, ZO-3) modifiye edilmesi veya bir TJ bileşenine doğrudan bağlanma ya da bağlantı-çevresi aktin filamentlerinin değiştirilmesinden kaynaklanabileceği ve etkilerin örtüşüyor olabileceği unutulmamalıdır (50).

### 2. *Campylobacter jejuni*

*C. jejuni*'nin alttaki dokulara paraselüler yolla geçişini kolaylaştırmak için sıkı bağlantı proteinlerinin yapısını bozduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir (51, 52). Çalışmalarda *Campylobacter*'in temel bir sıkı bağlantı proteini olan okludini bozma yoluyla bağırsak bütünlüğüne etki edebildiği ve tek tabakalı Caco-2 hücrelerinde paraselüler geçişini artırdığı gösterilmiştir (51). Buna göre konak, sıkı bağlantıların yapıları üzerinde etkilerinin olduğu gösterilen TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin seviyelerini yükseltir, bariyer işlevi bozulur ve lümendeki antijenlerin alttaki dokulara geçişi kolaylaşır (53). Ayrıca paraselüler sızdırma bağırsakta seçici taşınmanın bozulmasına (örneğin toksin emilimi) ve ishale katkı sağlar (54).

Yakın zamanda bazı çalışmalar, memelilerde ve piliçlerde *C. jejuni*'nin kendisinin ve de başka komensal bakterilerin taşınmasını teşvik ettiğini göstermiştir (33, 55, 56). Bağırsak bakterilerinin çeşitli hücre içi yolları hedef aldığı, TJ proteinlerinin ekspresyonlarını ve dağılımlarını değiştirdiği ve böylece bağırsak geçirgenliğini değiştirdiği düşünülmektedir. Ayrıca bu patojen, sıvı ve elektrolit salgılanmasına ve enflamatuvar yanıtlara sebep olarak bağırsak bariyeri işlevlerini etkileyebilmektedir (57). Böylece, *C. jejuni* enfeksiyonlarının etlik piliçlerde ishal, uzun süreli enflamatuvar yanıt ve sekal dokuda lenfosit aktivasyonuna sebep olma ile karakterize edildiği gösterilmiştir (58). Buna ek olarak, *C. jejuni* kolonileşmesi bakteriyel metabolizma aktivitelerinde değişim (kısa zincirli yağ asitleri, KZYA) ile birlikte bağırsak mikrobiyotasında değişim ile ilişkilendirilmektedir (33, 59).

### 3. *Salmonella spp*

*Salmonella* bağırsak enflamasyonu ve yüksek çapraz-kontaminasyon fark edilmiş olmasına karşın piliçlerde sınırlı klinik belirtiler gösteren bir başka önemli gıda-kaynaklı patojendir (60, 61). Tek tabakalı epitel hücrelerin *S. typhimurium* ile enfeksiyonu TJ yapısının ve işlevinin bozulmasıyla sonuçlanmaktadır (62, 63, 64, 65). Benzer olarak bir in vitro deneyde T84 bağırsak epitel hücrelerinin *S. typhimurium* ile enfeksiyonunun doku direncinde hızlı bir düşüş meydana getirdiği, bunun beraberinde floresan işaretli belirteçlerin enfekte hücre tabakasından paraselüler geçişinin arttığı gösterilmiştir (65). Paraselüler geçirgenliğin artması ile aynı zamanda *Salmonella* hem ZO-1'in hem de fosforillenmiş okludinin ekspresyonunda düşüşe, klaudin-1 ve ZO-2 proteinlerinin yeniden dağılımına, bakteri taşınmasının kolaylaşmasına ve bariyer işlevinin kaybolmasına neden olmaktadır (65).

Toplam bağırsaklık hücrelerinin  
**%70** 'i BAĞIRSAKLARDA  
bulunmaktadır

*S. typhimurium* ile enfeksiyon transepitelyal elektriksel dirençte progresif bir düşüşe, bağırsak TJ proteinlerinde değişime, bağırsak bariyer işlevinde hasara neden olabilir ve hem patojen hem de patojen olmayan bakterilerin epitel hücre tabakalarından geçişini kolaylaştırabilir, bu da sıkı bağlantı bariyerinin bozukluğuna işaret etmektedir (65, 66).

*S. typhimurium* gibi *Salmonella enteritidis* de sıkı bağlantı işlevini değiştirebilir. *S. enteritidis*'in piliçlerin bağırsak epiteli endoksini ile aynı şekilde etkilediği ve akut maruz kalmadan sonra piliçlerin bağırsak iyon geçirgenliğini doğrudan düşürdüğü gösterilmiştir (67).

Bağırsak TJ bozukluğu yalnızca luminal antijenlerin ve bakterilerin geçişi için geçirgenliğin artmasına sebep olmayıp, aynı zamanda besinlerin emilimini de azaltmaktadır ve bunun sonucunda üretkenlik etkilenebilmekte ve klinik belirtilerin şiddeti artabilmektedir (44, 68).

#### 4. *Clostridium perfringens*

Kümes hayvanlarında nekrotik enteritis bağırsaklarda *Clostridium perfringens*'in bol miktarda üremesinin neden olduğu sıklıkla bildirilen bir hastalık durumudur (31). *C. perfringens* suşları temel toksinlerin (alfa, beta, epsilon ve iota) üretilmesi ile karakterize edilir; bu toksinlerin birçoğunun bakterinin virülensine katkı sağladığı ve enfeksiyonların patogeneğinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (69). Farklı toksinler üretmesi *C. perfringens*'in değişken konak koşullarında hastalık yapabilme esnekliğini arttırmaktadır (70). Yakın zamanda, nekrotik enteritisin klinik belirtilerini gösteren piliçlerden izole edilen *C. perfringens* izolatlarının büyük çoğunluğunun nekrotik enteritis B-like toksini (NetB) taşıdığı tespit edilmiştir.

Daha önceleri, *Clostridium perfringens*'in üremesinin ve alfa-toksinlerin üretilmesinin kümes hayvanlarında nekrotik enteritisin (NE) ana faktörü olduğuna inanılmaktaydı, ancak yakın zamanda NetB'nin etlik piliçlerde klinik nekrotik enteritiste temel virülans faktörü olduğu gösterilmiştir (31, 70, 71). NetB kanatlı hücreleri için sitotoksik, hemolitik, por-oluşturan bir toksindir ve piliçlerde nekrotik enteritis gelişiminin NetB üretme yeteneğine bağlı olduğu ortaya koyulmuştur (72). Kümes hayvanlarında *C. perfringens* nekrotik enteritisin klinik formunun yanı sıra, sahada subklinik formu da tanımlanmıştır; bu form hasarlı bağırsak mukozası, sindirimde ve emilimde azalma ve düşük performans ile karakterize edilmektedir (73, 74). Tanımlanmayan ve tedavi edilmeyen subklinik enfeksiyonlar ile birlikte büyüme performansında düşüş meydana gelmekte ve üretkenlik olumsuz olarak etkilenmektedir (70).

Birçok patojen konak hücrelerinin sinyal zincirlerinin aktivasyonu yoluyla dolaylı olarak bağlantı yapılarını bozmaktadır. Bununla birlikte, *Clostridium perfringens* enterotoksini (CPE) TJ proteinlerini doğrudan tutunacak hücre yüzeyi reseptörleri olarak kullanmaktadır (75).

**Bilindiği üzere bir çiftlikte hastalık ve verim düşüklüğü ile karşılaşıldığı takdirde, asıl sorunlar tespit edilip elimine edilmeden olumlu sonuçlar beklenemez.**

Bu nedenle, bağırsak epitel bariyeri fonksiyon bozukluğu ile karşılaşmamak için öncelikle ana nedenler arasında sayılan bağırsak enflamasyonları, enfeksiyonları, bunlara yol açan etkenler, patojen mikroorganizmalar, beslenme, toksinler, hijyen, stres faktörleri ve antibiyotik kullanımı gibi konulara azamî özen gösterilmelidir. Bunlara ilaveten, kümes hayvanlarında bağırsak epiteli bariyerini düzenlemek için bazı beslenme stratejilerinden yararlanılabilmektedir.

#### Kanatlı Hayvanlarda Bağırsak Epiteli Bariyeri Sağlığına Destek Beslenme Stratejileri

Çok sayıda araştırma, diyet faktörleri ve besinlerin insanlarda ve hayvanlarda bağırsak bariyerinin yapısını ve işlevini düzenleyebildiğini göstermektedir (76, 77). Bunlardan bazıları kusurlu epitel bariyeri ilişkili hastalıkları önleyici veya iyileştirici araçlar olarak kullanılabilir (77, 78). Kümes hayvanları ile yapılan bir kısım çalışmada, mineraller, probiyotikler, prebiyotikler ve diyet enzimleri gibi diyet faktörlerinin ve besinlerin bağırsak epiteli bariyerinin düzenlenmesinde yer alabileceği bildirilmektedir (22).

Protein Döngüsünün  
**%70'i**  
BAĞIRSAKLARDA gerçekleşir.



#### 1. Çinko (Zn)

Çinkonun bağırsak gelişimindeki ve işlevindeki önemi; yüksek bağırsak kript hücresi üretimi, kısa mitoz süresi (79), gelişmiş epitel hücre restorasyonu (80) ve bağırsak bariyerinin yapısının ve işlevinin korunması gibi etkileri çok sayıda çalışmada gösterilmiştir (22). Diyetle takviye olarak bulunan Zn memelilerde bağırsak lezyonu skorlarını ve bağırsak geçirgenliğini düşürürken; ZO-1 ve okludin ekspresyonlarını yükseltmektedir (77, 79 - 81). Zn eksikliği transepitelyal elektriksel dirençte (TED) bir düşüş başlatmakta; sıkı ve aderens bağlantıları değiştirmektedir (82). Kümes hayvanları üzerinde yürütülmüş birçok çalışma, Zn takviyesinin bağırsak mukozası bariyerleri üzerindeki faydalı etkilerini göstermektedir (22).

8