





# Beyin Barsak Aksı

## Gut-Brain Axis

 Esin TATLI,<sup>a</sup>  
 Asuman KAPLAN ALGIN,<sup>b</sup>  
 Hatice Aslı BEDEL,<sup>a</sup>  
 Coşkun USTA<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Tıbbi Farmakoloji AD,  
 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
 Antalya  
<sup>b</sup>Klinik Biyokimya AD,  
 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
 İzmir

Received: 01.06.2018  
 Received in revised form: 25.06.2018  
 Accepted: 26.06.2018  
 Available online: 28.09.2018

Correspondence:  
 Coşkun USTA  
 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
 Tıbbi Farmakoloji AD, Antalya,  
 TÜRKİYE/TURKEY  
 fcusta@akdeniz.edu.tr

**ÖZET** Gastrointestinal kanalda kolonize olan mikrobiyota hem gastrointestinal hem de beyin gibi diğer organ hastalıklarıyla ilişkilendirilmektedir. Dolayısıyla son zamanlarda mikrobiyotanın önemi artmakta ve üzerinde birçok çalışma yapılmaktadır. Sağlıkta ve hastalıkta birçok barsak mikrobiyal türün beyin fonksiyonlarını düzenlediği öne sürülmektedir. Benzer şekilde değişen duygusal durum ve kronik stresin de barsak mikrobiyomunun kompozisyonunu değiştirebileceği gösterilmiştir. Barsak mikrobiyomu ve santral sinir sistemi arasında iki yönlü ilişki olduğu öne sürülmüştür. Doğumdan itibaren doğru barsak mikrobiyotasının oluşması beyin gelişimi dahil birçok fonksiyonu etkilemektedir. Erişkin dönemde çeşitli nedenlerle bozulan mikrobiyota birçok kronik hastalıkla ilişkilendirilmektedir. Değişen barsak mikrobiyotası intestinal geçirgenlikte artışa neden olarak intestinal bariyerin fonksiyonunu bozabilir. Aynı zamanda mikrobiyota peptit ya da kısa zincirli yağ asitleri üreterek gen ekspresyonunu ve santral sinir sistemindeki inflamasyonu etkileyebilmektedir. Son yıllardaki çalışmalarla mikrobiyomun kan-beyin bariyerinin oluşumu, miyelinizasyon, nörogenез, mikroglia olgunlaşması gibi temel nörojeneratif süreçlerde rol oynadığı ve birçok hayvan davranışını düzenlediği ortaya çıkmıştır. Barsaktaki zararlı bakterilerin kolonizasyonu kolon geçirgenliğini artırarak allerji, astım, otizm, diyabet gibi otoimmün hastalıklara ve depresyon, anksiyete, Parkinson, Alzheimer'da içeren santral sinir sistemi hastalıklarına neden olabilmektedir. Bütün bu çalışmalardan anlıyoruz ki barsak ve beyin arasında sinirsel, endokrin ve mikrobiyota üzerinden ciddi bir ilişki olduğu ve bu nedenle sağlıklı kalabilmek için doğru bir mikrobiyotaya ve stressiz bir hayata gereksinim olduğu açıktır.

**Anahtar Kelimeler:** Metagenom; santral sinir sistemi; gastrointestinal kanal; kronik hastalık

**ABSTRACT** The microbiota colonizing the gastrointestinal tract has been associated with both gastrointestinal and other organ diseases such as brain. Thus, recently the importance of microbiota has been increased and there are a lot of studies about this subject. Most of gut microbial species are now suggested to regulate brain function in health and disease. It was demonstrated that altered emotional state and chronic stress can change the composition of gut microbiome. It is suggested that there is bidirectional interaction between gut microbiome and central nervous system. The development of the appropriate bowel microbiota from birth affects many functions including brain development. Dysbiosis due to various reasons in adulthood is associated with many chronic diseases. Changing gut microbiome can potentially lead to increased intestinal permeability and impair the function of the intestinal barrier. Also microbiota can produce peptides or short chain fatty acids that can affect gene expression and inflammation within the central nervous system. Researchs over the past few years reveals that gut microbiome plays a role in basic neurogenerative processes such as the formation of the blood-brain barrier, myelination, neurogenesis, and microglia maturation and also modulates many aspects of animal behavior. Colonization of harmful bacteria in the gut can increase colon permeability and lead to autoimmune diseases such as allergy, asthma, autism, diabetes and central nervous system diseases including depression, anxiety, Parkinson, Alzheimer. From all these studies we can see that there is a serious relationship between the intestine and the brain via neural, endocrine and microbiota.

**Keywords:** Metagenome; central nervous system; gastrointestinal tract; chronic disease

**S**on yıllarda tıpta barsaklarımızın vücuttaki fonksiyonel önemi hakkındaki yayınlar hızla artmaktadır. Barsaklarımızın bilinen en önemli fonksiyonları arasında immün sistemin oluşması ve gelişmesinde katkı sağladığı yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda, barsakların bildiğimiz temel sindirim fonksiyonu dışında özellikle uzak organları ilgilendiren önemli etkilerinin de olduğu dikkat çekmektedir. Bu açıdan baktığımızda özellikle beynimiz ve barsaklar arasındaki ilişki ön plana çıkmaktadır. Barsak beyin aksı olarak nitelendirilen bu ilişkinin çift taraflı olduğu düşünülmektedir.<sup>1</sup> Hatta bu nedenle 1995 yılında Dr. Michael Gershon tarafından, barsaklarımıza ikinci beyin atfı yapılmıştır. Böylece barsakların fonksiyonlarına karşı ilgi artmış ve üzerinde çok sayıda bilimsel çalışma yapılmıştır. Bu iki ayrı organ arasındaki ilişki bütünü fonksiyonel yeni bir organ olarak da kabul edilebilmektedir. Beyin ve barsak birbirleriyle koordinasyon içinde çalışmaktadır; bu koordinasyon ise büyük ölçüde otonom sinir sistemi ve hipotalamik-hipofizer-adrenal aks üzerinden çift yönlü olarak sağlanmaktadır. Beyinden barsağa giden sinyaller organizmanın sindirim fonksiyonlarını düzenlemektedir. Santral sinir sistemi (SSS); gastrointestinal kanaldaki motilite, sekresyon, immün fonksiyon ve kan akımını düzenlemektedir.<sup>2</sup> Vücudumuzdaki mikropların hepsine birden mikrobiyota veya mikroflora denmektedir. Çocuklarda *Bacteroides* ve *Lactobasiller*; erişkinlerde *Firmicutesler* ve *Escherichia coli* hâkimiyeti söz konusudur. Yaş ilerledikçe *Firmicutes/Bacteroides* oranı artmaktadır.<sup>3,4</sup> Mikrofloranın oluşması doğumla başlayan, adölesan döneme kadar devam eden oldukça uzun bir süreçtir. Ancak, hayatın ilk dönemlerinde barsak florasının içeriği büyük çoğunlukla belirlenmektedir, bu nedenle bebeğin anne sütüyle beslenmesi mikrobiyota açısından değer kazanmaktadır.<sup>5</sup> Mikrobiyotayı etkileyen genetik, yaş, stres, diyet ve ilaçlar gibi birçok faktör söz konusudur.<sup>6</sup> SSS-barsak-mikrobiyom sinyal yolağı tokluk hissinin santral düzenleme mekanizmalarında rol oynamaktadır. Bu tokluk hissi barsak florasının oluşumunda ve içeriğinin belirlenmesinde önemlidir. Örneğin; peptit Y yemek sonrası tokluk hissinin beyne taşıyan önemli bir nöropeptittir. Bununla birlikte normal veya sezaryen doğan

bebeğindeki floranın oluşumunda ciddi farklılıklar görülmektedir. Sezaryenle doğan çocukların, annenin vajinal mikrobiyotasına teması olmamasından, mikrobiyotası tam olarak gelişmemekte veya gelişmesi uzun sürmektedir.<sup>7</sup> Bu nedenle bu şekilde doğan çocukların otoimmün ve allerjik hastalıklara daha yatkın olduğu bildirilmiştir. Bunun da ötesinde 'hijyen hipotezi' adı verilen bir hipoteze, göre çocukluk çağında mikroplardan uzak yaşayan çocuklarda T Helper 2 aracılı allerjik reaksiyonlara karşı duyarlılıkta ve T Helper 1 aracılı otoimmün yanıtlarda artış söz konusu olabilmektedir.<sup>8</sup>

## BARSAK MİKROBİYOTASI

Mikrobiyotayı oluşturan popülasyondaki organizmaların genomlarına "mikrobiyom" denmektedir. Mikrobiyal genom sayısının insan genom sayısının 100 katı olduğu ileri sürülmektedir.<sup>9</sup> Konakçı mikrobiyom ilişkisi yeni bilinen bir kavram değildir. Yeni olan aralarında kısa süreli değil, oldukça uzun süreli bir ilişki olduğudur. Son yıllarda sayıları trilyonlara varan ve ağırlığı yaklaşık 2 kg kadar olan mikrobiyotanın insan sağlığını etkilediği dikkat çekmektedir. Sonuç olarak, insanoğlu, sayıca kendi hücrelerinden 10 kat fazla hücre barındıran mikrobiyota ile simbiyoz bir ilişki yaşamaktadır. Mikrobiyotadaki patojen bakterilerin artması vücutta ciddi toksik olaylara aracılık etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda; mikrobiyotadaki bozuklukların başta astım, allerji, diyabet, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, depresyon, otizm, anksiyete gibi SSS hastalıkları ve Parkinson, Alzhemier gibi nörodejeneratif hastalıklar olmak üzere birçok hastalığın patogeneğinde rol oynayabileceği gösterilmiştir. Barsak bariyeri ön savunma hattını oluşturan mikrobiyota ile birlikte sırasıyla tek sıra epitel hücreleri ve epiteldeki goblet hücreleri tarafından salgılanan ve yüzeyi kaplayan mukus tabakası, submukozal tabaka, musküler ve seröz tabakalardan oluşmaktadır. Barsak bariyerinin immünolojik ve immünolojik olmayan bölümleri bulunmaktadır. Epitelyal bariyer, immünolojik olmayan bölümlerin en önemlisidir.<sup>10</sup> Yüz milyon nöron içeren enterik pleksus, Meissner ve Auerbach pleksuslarından oluşmaktadır. Sindirim kanalının kimyasal kompozisyonundaki değişiklikleri ve sin-

dirim kanal duvarındaki kasılma gibi mekanik de-ğişiklikleri algılayan enterik duyuşal nöronlar, düz kas kontraksiyonunu ve sindirim sistemindeki glandüler sekresyonları stimüle veya inhibe eden enterik motor nöronlar ve duyuşal ve motor nöronlar arasındaki bağlantıyı sağlayan enterik inter-nöronlar bulunmaktadır. Enterik nöronlar ve SSS birlikte çalışmaktadır. Tüm bu etkileşimler SSS'deki parasempatik nöronları etkilemektedir. Parasempatik nöronlar sindirim kanalına vagus si-niri aracılığı ile uzanmaktadır. Parasempatik sistem peristaltizmi, gastrointestinal sistem sekresyonları-nın salgılanmasını sağlamak ve vagus aracılığıyla gastrointestinal organları inerve etmektedir. Sem-patik sistem ise peristaltizm ve salgılamayı inhibe etmektedir. Sonuçta otonom sinir sistemi ve hipot-alamo-hipofizer-adrenal aks barsak motilitelerini, salgılama fonksiyonunu ve epitelyal permeabiliteyi belirlemektedir. Goblet hücrelerinden salgılanan mukus, antibakteriyel enzimler ve antikorlar içere-mektedir. Epitelyal tabaka besinlerin absorpsiyonunda önemli rol oynamakta ve aynı zamanda hücreler arası sıkı bağlar nedeni ile fiziksel bariyer oluşturmaktadır.<sup>11</sup> Barsakta zararlı bakterilerin kolonizasyonu arttığında oluşan toksinler ve fokal in-flamasyon nedeni ile barsak geçirgenliği artmaktadır. Örneğin; *Clostridium difficile* salgıladı-ğı enterotoksinleri aracılığıyla epitelyal bağda rol oynayan aktin filamentlerin agregasyonunu boza-rak barsak geçirgenliğini artırmaktadır.<sup>9</sup> Probiyo-tik tedavisinin barsak geçirgenliğini azaltarak yararlı etkiler oluşturduğu saptanmıştır. Örneğin; *Lactobacillus bifido* ve *Bacterium*'un barsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağları korumada önemli rol oynadığı ve transmembran proteinlerin upre-gülasyonunu sağlayarak barsak geçirgenliğini azalt-tığı gösterilmiştir.<sup>10</sup> Barsaktaki hücresel bariyer tek sıra hâlindeki endotel hücreleri ve aralarındaki 'tight junction' denilen sıkı bağlantı yerlerinden oluşan bir duvardır. Kalprotektin, hem plazma hem de dışkıda bulunan nötrofillerden salınan, barsak epitel hücreleri arasındaki sıkı bağlantıları sağlayan kalsiyum bağlayan bir proteindir. İnflamatuar bar-sak hastalığı, sepsis, nekrotizan enterokolit gibi inflamatuvar olaylarda düzeyi belirgin olarak art-maktadır. Kalprotektinin gaitada bulunan bakteri-

yel proteazlara dirençli olması nedeni ile fekal ör-neklerde ölçümü mümkündür. Barsak epitel hü-creleri arasındaki sıkı bağlantıları sağlayan durumun inflamasyon varlığında bozulması hâlinde nötrofil-lerden salınan sensitivitesi yüksek bir test ile de-ğerlendirilebilen bir proteindir ve aynı zamanda kan-beyin bariyeri için de aynı durum geçerlidir.<sup>11</sup> Ayrıca, bakteriyel fermentasyonla oluşan kısa zin-cirli yağ asitleri, barsaktaki kriptom hücreler ve vil-lusların proliferasyonunu sağlayan glukagon benzeri peptit-2 gibi trofik faktörleri üreterek bar-sak bütünlüğünün sağlanmasında önemli rol oyna-maktadır.<sup>12</sup>

### MİKROBİYOTANIN BEYİN GELİŞİMİ VE HASTALIKLARDAKİ ROLÜ

Beyin gelişimi oldukça kompleks bir olaydır ve fetal hayattan başlayıp adolesan döneme kadar giden bir süreçtir. Barsak-beyin arasındaki ilişki-nin gebelik-doğum ile başladığı ve hayatın sonuna kadar devam ettiği bilinmektedir. Barsaklar beyin gelişimini intrauterin hayattan itibaren etkilemek-tedir.<sup>13,14</sup> Yapılan çalışmalarda, germ free (mikrop-suz) farelerin kan-beyin bariyerlerinin oldukça geçirgen olduğu, bunun nedeninin ise hücreler arası bağda rol oynayan proteinlerin sentezinin azalmasına bağlı olduğu saptanmıştır. Gerçekten de germ free fareler spesifik patojenlerin olmadığı mikrobiyom farelerle kıyaslandığında; davranışsal ve hiperaktivite, hafıza ve öğrenme gibi olayların bozuk olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca germ free farelerde hipotalamustaki serotonin düzeylerinin anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır.<sup>15</sup> Serotonin enterik sinir sisteminin gelişiminde ve barsak fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadır.<sup>16</sup> Bununla birlikte germ free farelerde miyelinizasyonda bir artış olduğu, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) gibi nörotrofik faktörlerin sentezinin azaldığı, nörogenезin arttığı hipokampus ve amigdala-nın hacminin küçük olduğu saptanmıştır. Uzun süreli antibiyotik kullanımı hipokampal nöroge-nezi azaltmış, bu durum probiyotik tedavisiyle ter-sine döndürülmüştür.<sup>17</sup>

Teorik olarak, barsaklarda oluşan bakteriyel ürünlerin absorbe edilip kana geçerek beyine ulaş-ması mümkündür. Deneysel çalışmalarda, mikro-

biyotada oluşan aktif biyolojik ürünlerin direkt veya indirekt olarak beyni etkilediği gösterilmiştir. Bu ürünler arasında en iyi bilineni lipopolisakkaritlerdir. Lipopolisakkaritler, SSS'deki mikroglial hücrelerdeki Toll-benzeri-4 reseptörlerini aktive edip sitokinlerin salınımına neden olarak SSS'yi etkileyebilmektedir.<sup>18,19</sup> Örneğin; depresyonlu veya kronik yorgunluk çeken hastaların kanında olasılıkla hastalığın patogenezinde de rol oynayan lipopolisakkaritlere karşı immünglobulin (Ig)A ve IgM saptanmıştır.<sup>20</sup> Diğer bakteriyel ürünler arasında, kolonik mikrobiyotada önemli rol oynayan kısa zincirli yağ asitleri bulunmaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri, barsak epiteli ve immün sistemde yoğun şekilde bulunan GPR41 ve GPR43 reseptörlerini aktive etmektedirler. Bu aktivasyon inflamatuvar ve immün yanıtları ortaya çıkararak, barsak permeabilitesinde artışa ve nöroaktif metabolitlerin absorpsiyonuna neden olabilmektedir.<sup>21,22</sup> Kısa zincirli yağ asitleri sempatik ganglionik nöronlarda bulunan GPR41 reseptörleri aracılığıyla sempatik sinir sistemini direkt olarak aktive edebilmektedir. Bunun da ötesinde kana geçerek nörotransmitterlerin düzeylerini nöronal sinyal mekanizmalarını ve kan-beyin bariyerini etkileyebilmektedir.<sup>23,24</sup> Örneğin; germ free farelerin striatumlarında dopamin ve triptofan düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Buna karşın serotonin veya gama-aminobütirik asit (GABA) düzeylerinde bir artış söz konusu değildir.<sup>25</sup> Ancak, başka bir çalışmada ise hipokampusta serotonin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir. *Lactobacillus reuteri* adlı insan mikrobiyotasında yer alan bir mikroorganizmanın, histidini histamine çeviren histidin dekarboksilaz enzim ekspresyonunu artırdığı saptanmıştır. Dolayısıyla histaminin kognitif fonksiyonları etkilemesi söz konusudur.<sup>26</sup> *Bifidobacterium infantis* ile 14 günlük bir tedavinin sıçanlarda plazmada serotonin düzeyini artırdığı ve bu etkisini indolamin 2,3 dioksijenaz enzim ekspresyonunu değiştirerek yaptığı gösterilmiştir.<sup>27</sup>

Barsak ve beyin arasındaki ilişkiye nöral, endokrin, metabolik ve immünolojik mekanizmalar aracılık etmektedir.<sup>28</sup> Gerçekten de vagal aktivasyonun barsak mikrobiyotasının beyin fonksiyon-

larını etkilemede gerekli olduğu gösterilmiştir.<sup>29</sup> Örneğin; sıçanlarda *Campylobacter jejuni* tedavisinin vagal duyuşal nöronlar aracılığıyla anksiyete benzeri davranışlar ortaya çıkarabildiği gösterilmiştir.<sup>30</sup> Nervus vagusun barsaktaki mikrobiyal lipopolisakkaritlerin davranışlar üzerindeki etkilerinde rol oynadığı saptanmıştır ki lipopolisakkaritlerin hayvan modellerinde depresyon ve anksiyete benzeri davranışlar oluşturduğu gösterilmiştir. Son çalışmalarda, barsak mikrobiyomu ile enterik nöronlar arasında direkt etkileşim olduğu saptanmıştır.<sup>31</sup> Örneğin; *L. reuteri*'nin sıçanlarda kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını inhibe ederek kolondaki nöronların uyarılabilirliğini artırdığı saptanmıştır.<sup>32</sup> Ayrıca başka bir çalışmada, *Staphylococcus aureus*'un duyuşal nöronları aktive ederek nosisepsiyonu etkilediği gösterilmiştir.<sup>33</sup> *Trichuris muris*'in anksiyete benzeri davranışlara neden olduğu ve bu etkisinde hipokampal beyin kaynaklı nörotrofik faktör ekspresyonunu azaltıcı etkisinin rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, probiyotik *Bifidobacterium longum*'um bu anksiyete davranışlarını normale çevirdiği gösterilmiştir.<sup>34</sup>

Barsak ve SSS arasında endokrin sistem aracılığıyla çift taraflı bir etkileşim söz konusudur. O'Mahony ve ark.nın sıçanlarda yaptığı bir çalışmada, anneden yavrunun ayrılmasıyla kortikosteroid düzeyinin arttığı ve fekal mikrobiyota içeriğinin değiştiği gösterilmiştir.<sup>35</sup> Akut ve kronik stres durumlarında, barsaktaki su salınımının azaldığı ve iyon salınımının da arttığı gösterilmiştir. Böylece barsağın epitelyal tabakasındaki zararlı bakterilere karşı koruyucu etki ortadan kalkabilmektedir. Hipotalamo-hipofizer-adrenal aktivasyon, kortikotropin salıverici faktörlerin üretiminde artışa neden olmaktadır. Bu durum; vagal sistemin aktivasyonunu etkilemekte, mast hücre fonksiyonunu değiştirmekte ve sitokin salınımına neden olmaktadır. Bunun sonucunda stres mukozanın immün hücrelerinin fonksiyonunu değiştirmekte, antijenik moleküllerin ve bakterilerin barsaklardan geçişini sağlamaktadır. Bu da SSS fonksiyonlarında değişikliğe neden olabilmektedir. Nöropsikiyatrik hastalıkların altta yatan nedenleri arasında barsağın stres sonucu etkilenmesi söz konusu olabilmekte-

dir. Son zamanlarda Alzheimer hastalığının barsaklardan kaynaklandığını ve mikrobiyotadaki bozuklukla ilişkili olduğunu gösteren güçlü çalışmalar mevcuttur.<sup>36</sup> Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının oluşumunda mikrobiyotanın rolü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Dolayısıyla, depresyonda inflamatuvar ve dejeneratif olaylarda mikrobiyotanın önemini ortaya koyan çalışmalar vardır.<sup>37,38</sup>

## SONUÇ

Özellikle kronik hastalıkların altında yatan mekanizmalar arasında barsak-beyin aksının rol oynayabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Bu nedenle, doğumdan başlayan süreçle birlikte barsak mikrobiyotasının gelişimine katkı sağlamak hem beyin gelişimine hem de hastalıklardan korunmaya yardımcı olacaktır. Aynı şekilde beyindeki bozuklukların barsak sistemini etkileyerek kronik hastalıklara neden olabileceği açıktır.

## KAYNAKLAR

- Mayer EA. Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 2011;12(8):453-66.
- Drossman DA. Brain imaging and its implications for studying centrally targeted treatments in irritable bowel syndrome: a primer for gastroenterologists. *Gut* 2005;54(5):569-73.
- Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol* 2009;9:123.
- Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473(7346):174-80.
- Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol* 2007;5(7):e177.
- Ochoa-Repáraz J, Kasper LH. Gut microbiome and the risk factors in central nervous system autoimmunity. *FEBS Lett* 2014;588(22):4214-22.
- Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life. *Cell Host Microbe* 2015;17(6):852.
- Liévin-Le Moal V, Servin AL. The front line of enteric host defense against unwelcome intrusion of harmful microorganisms: mucins, antimicrobial peptides, and microbiota. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(2):315-37.
- Hecht G, Pothoulakis C, LaMont JT, Madara JL. Clostridium difficile toxin A perturbs cytoskeletal structure and tight junction permeability of cultured human intestinal epithelial monolayers. *J Clin Invest* 1988;82(5):1516-24.
- Qin HL, Zheng JJ, Tong DN, Chen WX, Fan XB, Hang XM, et al. Effect of Lactobacillus plantarum enteral feeding on the gut permeability and septic complications in the patients with acute pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(7):923-30.
- Waugh N, Cummins E, Royle P, Kandala NB, Shyangdan D, Arasaradnam R, et al. Faecal calprotectin testing for differentiating amongst inflammatory and non-inflammatory bowel diseases: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2013;17(55): xv-xix, 1-211.
- Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut* 2009;58(8):1091-103.
- Chang CY, Ke DS, Chen JY. Essential fatty acids and human brain. *Acta Neurol Taiwan* 2009;18(4):231-41.
- Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006;124(4):837-48.
- Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(10):3698-703.
- Liu MT, Kuan YH, Wang J, Hen R, Gershon MD. 5-HT4 receptor-mediated neuroprotection and neurogenesis in the enteric nervous system of adult mice. *J Neurosci* 2009;29(31):9683-99.
- Möhle L, Mattei D, Heimesaat MM, Bereswill S, Fischer A, Alutis M, et al. Ly6C(hi) monocytes provide a link between antibiotic-induced changes in gut microbiota and adult hippocampal neurogenesis. *Cell Rep* 2016;15(9):1945-56.
- Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116(11):3015-25.
- Kim KA, Gu W, Lee IA, Joh EH, Kim DH. High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PLoS One* 2012;7(10):e47713.

## Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

## Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

## Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Coşkun Usta; **Tasarım:** Esin Tatlı; **Denetleme/Danışmanlık:** Coşkun Usta; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Asuman Kaplan Algın; **Analiz ve/veya Yorum:** Hatice Aslı Bedel; **Kaynak Taraması:** Esin Tatlı; **Makalenin Yazımı:** Hatice Aslı Bedel, Esin Tatlı; **Eleştirel İnceleme:** Coşkun Usta; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Coşkun Usta.



20. Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord* 2012;141(1):55-62.
21. Kim MH, Kang SG, Park JH, Yanagisawa M, Kim CH. Short-chain fatty acids activate GPR41 and GPR43 on intestinal epithelial cells to promote inflammatory responses in mice. *Gastroenterology* 2013;145(2):396-406.e1-10.
22. Milo LA, Reardon KA, Tappenden KA. Effects of short-chain fatty acid-supplemented total parenteral nutrition on intestinal pro-inflammatory cytokine abundance. *Dig Dis Sci* 2002;47(9):2049-55.
23. Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(19):8030-5.
24. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun* 2014;5:3611.
25. Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA. Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23(3):255-64.e119.
26. Thomas CM, Hong T, van Pijkeren JP, Hemarajata P, Trinh DV, Hu W, et al. Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. *PLoS One* 2012;7(2):e31951.
27. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res* 2015;277:32-48.
28. Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry* 2013;18(6):666-73.
29. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci* 2012;13(10):701-12.
30. Goehler LE, Gaykema RP, Opitz N, Reddaway R, Badr N, Lyte M. Activation in vagal afferents and central autonomic pathways: early responses to intestinal infection with *Campylobacter jejuni*. *Brain Behav Immun* 2005;19(4):334-44.
31. Bluthé RM, Walter V, Parnet P, Layé S, Lestage J, Verrier D, et al. Lipopolysaccharide induces sickness behaviour in rats by a vagal mediated mechanism. *C R Acad Sci III* 1994;317(6):499-503.
32. Mao YK, Kasper DL, Wang B, Forsythe P, Bienenstock J, Kunze WA. *Bacteroides fragilis* polysaccharide A is necessary and sufficient for acute activation of intestinal sensory neurons. *Nat Commun* 2013;4:1465.
33. Chiu IM, Heesters BA, Ghasemlou N, Von Hehn CA, Zhao F, Tran J, et al. Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation. *Nature* 2013;501(7465):52-7.
34. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology* 2010;139(6):2102-12.e1.
35. O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM, Quigley EM, et al. Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry* 2009;65(3):263-7.
36. Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease-a critical review. *Mol Neurobiol* 2018;23:1-11.
37. Zalar B, Haslberger A, Peterlin B. The role of microbiota in depression-a brief review. *Psychiatr Danub* 2018;30(2):136-41.
38. Zhu CS, Grandhi R, Patterson TT, Nicholson SE. A review of traumatic brain injury and the gut microbiome: insights into novel mechanisms of secondary brain injury and promising targets for neuroprotection. *Brain Sci* 2018;8(6):113.