



Beyin ve Bağırsak Mikrobiyotası Arasındaki İlişkinin Bilişsel, Duygusal, Davranışsal ve Fizyolojik Açından Değerlendirilmesi

Cognitive, Emotional, Behavioral and Physiological Evaluation of the Relationship Between Brain and Gut Microbiota

● Selim Günüş¹, ● Aylin Şendemir²

¹İzmir Bakırçay Üniversitesi İzmir

²Ege Üniversitesi, İzmir

ÖZ

Bu araştırmanın amacı, bağırsak mikrobiyotasının; beyin fonksiyonlarında, depresyon, kaygı ve davranışsal bağımlılıklar gibi duygu durum ve psikiyatrik bozukluklarda, nörotransmitter düzeylerinde, özkontrol, karar verme ve haz erteleme gibi bilişsel süreçlerdeki etkisini incelemektir. Bu bağlamda ilgili literatür taranmış ve bulgular değerlendirilmiştir. Literatür incelemeleri sonucu ulaşılan beyin-bağırsak eksenindeki çift yönlü iletişimin bilişsel, duygusal, davranışsal ve fizyolojik süreçlerle ilişkileri bir diyagram ile açıklanmıştır. Sonuç olarak, bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç olunmasına karşın, beyin-bağırsak ekseninin nöral, stres, endokrin ve bağışıklık sistemleri üzerinden çift yönlü olarak kurulduğu görülmüştür. Bu çift yönlü iletişim sürecinde bilişsel, duygusal, davranışsal ve diğer fizyolojik faktörler bağlamında etkileşimler bulunmaktadır. Bu faktörlerin hem ayrı ayrı beyin ve bağırsak mikrobiyotasıyla çift yönlü ilişkilere girdiği hem de beyin-bağırsak arasındaki çift yönlü iletişimin etkilediği sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Bağırsak, beyin, mikrobiyota, HPA, davranış, biliş, duygudurum

ABSTRACT

The aim of this study is to examine the effect of gut microbiota on brain functions, mood and psychiatric disorders such as depression, anxiety and behavioral addictions, neurotransmitter levels, cognitive processes such as self-control, decision making and delayed gratification. In this context, the relevant literature was reviewed and the findings were evaluated. The relationships of the bidirectional communication between the brain-gut axis with cognitive, emotional, behavioral and physiological processes were explained with a diagram. As a result, although more research is needed on this subject, it has been observed that the brain-gut axis is bidirectionally established through neural, stress, endocrine and immune systems. In this bidirectional communication process, there are interactions in the context of cognitive, emotional, behavioral and other physiological factors. These factors both individually enter into bidirectional relationships with the brain and gut microbiota and are affected by the bidirectional communication between the brain and gut.

Key words: Gut, brain, microbiota, HPA, behavior, cognition, mood

Giriş

Doğum öncesi dönemle başlayıp doğum sonrası ilk yıllarda devam erken yaşam deneyimleri insanın sonraki yaşam boyu gelişimi ve işlevleri üzerinde önemli rollere sahiptir. Gelişim fiziksel, bilişsel, duygusal, sosyal, ahlaki gibi açılardan, özellikle de altı yaşına kadar hızlı bir şekilde devam eder. Gelişim bu dönemde önemli ölçüde tamamlansa da çeşitli gelişim türleri yaşam boyunca devam eder. Doğum öncesi başlayan bu süreçte insan, çevreye

adapte olur ve hızlı bir öğrenme süreci yaşar. Bu kapsamda, farklı mikroorganizmaların çeşitli formlarıyla da tanışır.

Bir yandan beyin gelişimi sürerken, öte yandan birçok çevrelerce ikinci beyin olarak ifade edilen enterik sinir sistemi veya daha özelden bağırsak mikrobiyotası kendi florasını oluşturmaya başlar. Bu iki organ birbiriyle bağlantılıdır. Bu açıdan gelişimlerinin birbirilerini etkileyebileceği de yıllar öncesinden ortaya atılmış ve çeşitli araştırmalar yapılmaya başlamıştır. Gastrointestinal (GI) sistem ile beyin arasındaki çift yönlü iletişim hem merkezi hem

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Selim Günüş, İzmir Bakırçay Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, İzmir, Türkiye

E-posta/E-mail: selim.gunuc@bakircay.edu.tr **Geliş tarihi/Received:** 10.12.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 25.02.2022

ORCID ID: 0000-0002-2278-7882

de enterik sinir sistemleri ve immünolojik seviyelerde düzenlenir. Bu nedenle, bu sistemdeki problemler özellikle de stres tepkisinde ve davranışlarda bozulmalara veya değişimlere neden olabilir (Cryan ve O'Mahony 2011).

Bireyin işlevselliğini önemli derecede bozan ve düzensiz yeme, fiziksel aktivite kısıtlılığı ve uyku yoksunluğu gibi çeşitli sorunları da beraberinde getiren sağlıklı mikrobiyota veya bozulmuş mikrobiyom, bu açıdan biliş, duygu ve davranışlar üzerinde önemli etkilere sebep olabilir (Benton ve ark. 2007, Blasco ve ark. 2017). Aradaki ilişki ve bağlantıları anlamak ve tedaviye yönelik etiyolojik çalışmaların geliştirilmesi için veri eksikliğini gidermek önemlidir. Elde edilen veriler ışığında, bağırsak mikrobiyotası bileşenlerinin bağımlılık gibi davranışsal bozukluklarla, özellikle de hareketsiz yaşamı, yeme bozukluğunu, düzensiz ve sağlıklı beslenmeyi beraberinde getiren problemlerle karşılıklı bir ilişki içerisinde olduğu düşünülmektedir (Penders ve ark. 2006, Xu ve Knight 2015, Skosnik ve Cortes-Briones 2016, Özdemir ve Büyüktuncer 2017).

Bağırsak mikrobiyotasının beyin fonksiyonları, beyin kimyası, nöral gelişim ve davranışlar üzerindeki etkileri son yıllarda, özellikle de mikroplu ve mikropsuz fareler üzerinde araştırılmaya başlanmıştır. Her ne kadar hayvan araştırmalarının insan popülasyonuna aktarılması ve bulguların insanlara genellenmesi bazı problemleri doğursa da, elde edilen sonuçlar heyecan vericidir. Bu bağlamda, bağırsak florası, probiyotik ajanlar, patojenik enfeksiyonlar, antibiyotikler gibi faktörlerin bu çift yönlü iletişimde olumlu veya olumsuz etkilerine odaklanılmaktadır. Kuşkusuz, beyin ve bağırsak arasındaki çift yönlü iletişimde henüz bilinmeyen başka faktörlerin de etkisi bulunmaktadır.

Merkezi sinir sistemi, GI sistem, bağırsak ve stres arasında ilişki kombinasyonları işlevsel iletişim sürecinin temelini oluşturmaktadır. GI ve merkezi sinir sistemi arasındaki işlevsel iletişim çift yönlüdür (Stasi ve ark. 2019) ve vagus siniri gibi anatomik bağlantıları, ayrıca bağışıklık sistemi ve Hipotalamus-Pitüiter-Adrenal (HPA) eksenini dahil olmak üzere humoral bileşenleri içerir. Fiziksel ve psikolojik stresin sadece bağışıklık sistemini değil, aynı zamanda hormonal ve GI homeostazını da etkilediği bilinmektedir (Bailey ve ark. 2011, O'Mahony ve ark. 2011, Gao ve ark. 2018). Bağışıklık ve nöroendokrin sistemler çevresel sinyallere entegre tepkiler verir. Stres ve bağışıklık fonksiyonları arasındaki ilişki, mitojenlere proliferatif yanıt ve hücrel aktivite dahil olmak üzere birçok bağlamda gösterilmiştir. Stres koşulları, proinflatuar ve antiinflatuar sitokinler arasında bir dengesizliğe veya kontrolsüz sitokin üretimine yol açabilir (Logan ve Katzman 2005, Brenner ve Chey 2009, Bailey ve ark. 2011). Bakteriyel floraya yönelik doğuştan gelen ve adaptif bağırsak immün yanıtlarının düzensizliği, çeşitli patojenetik mekanizmalarda rol oynar. Uzun süreli psikolojik stres ayrıca mün üretiminde önemli bir azalmaya yol açarak patojenik organizmalar tarafından sağlıklı bağırsak florasının bozulmasına sebep olur.

Bu bağlamda araştırmanın amacı, bağırsak mikrobiyotasının beyin fonksiyonlarında; depresyon, kaygı ve bağımlılık gibi

davranışsal ve psikiyatrik bozukluklarda; nörotransmitter (serotonin, dopamin) düzeyleri gibi fizyolojik süreçlerde; özkontrol, karar verme ve haz erteleme bilişsel süreçlerdeki etkisini incelemektir. Bu bağlamda bu araştırmada özellikle de son 20 yıla yönelik ilgili literatür taranmış, beyin-bağırsak aksının bilişsel, duygusal, davranışsal ve fizyolojik süreçlerle etkileşimleri değerlendirilmiştir.

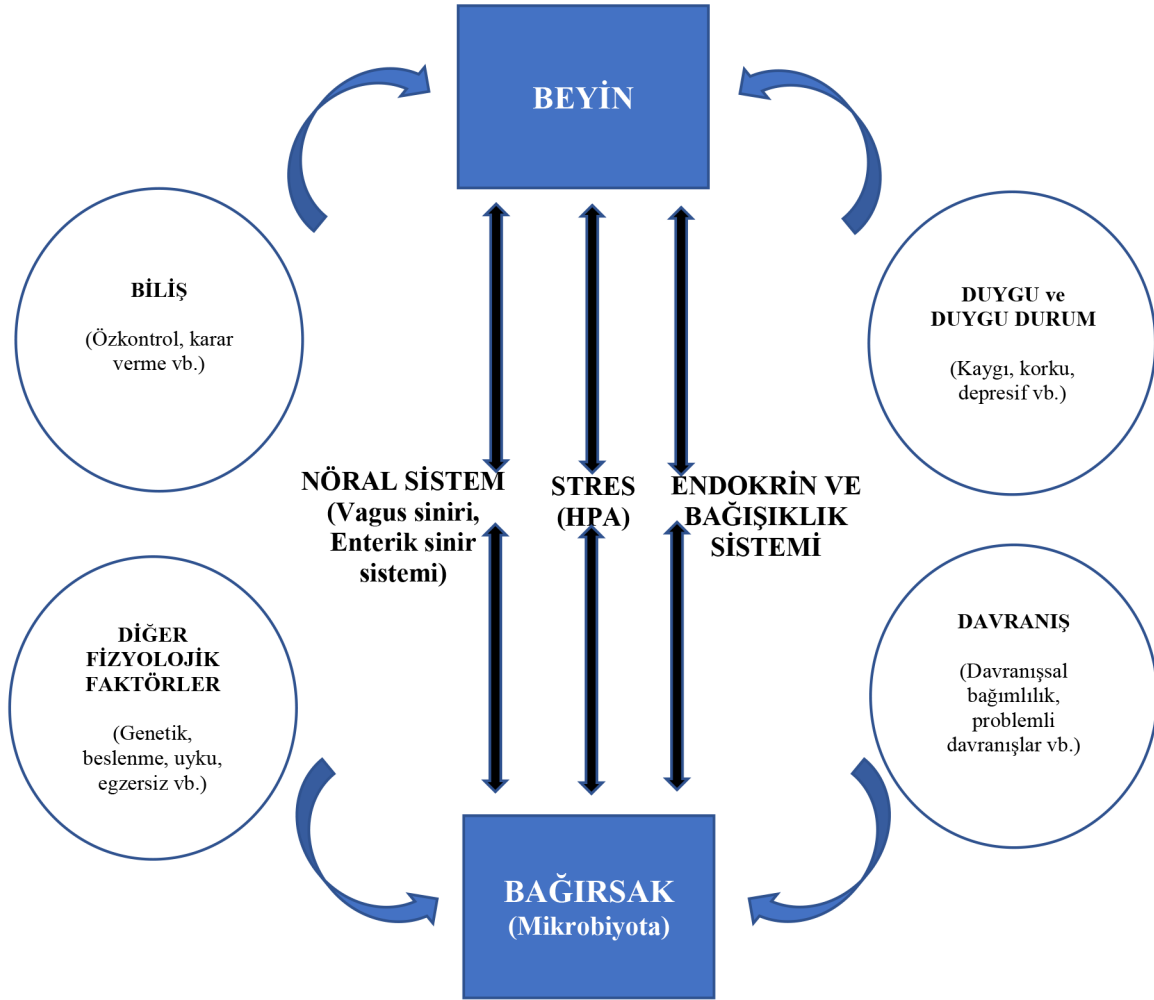
Beyin-Bağırsak İlişkisine Genel Bir Bakış

Bu çalışmada, yapılan değerlendirmeler sonucunda, beyin-bağırsak aksı arasındaki çift yönlü iletişim ve bu aksın bilişsel, duygusal, davranışsal ve fizyolojik süreçlerle etkileşimleri Şekil 1 ile şemalaştırılmıştır.

Şekil-1 incelendiğinde, beyin-bağırsak ekseninin nöral, stres, endokrin ve bağışıklık sistemleri üzerinden çift yönlü olarak kurulduğu görülmektedir. Bu çift yönlü iletişim sürecinde bilişsel, duygusal, davranışsal ve diğer fizyolojik faktörler bağlamında etkileşimler bulunmaktadır. Bu faktörler hem ayrı ayrı beyin ve bağırsak mikrobiyotasıyla çift yönlü ilişkilere girmekte, hem de beyin-bağırsak arasındaki çift yönlü iletişimden etkilenmektedir. Biliş, duygu ve davranışa ilişkin süreçler aynı zamanda beyinde bu süreçlerin temelinde yer alan problem veya bozuklukların ortaya çıkmasında bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkisini gündeme getirmektedir. Başka bir ifadeyle, bağırsak mikrobiyotası ile biliş, duygu ve davranış arasındaki ilişkiler, bu mekanizmalara bağlı problem ve bozuklukları da sebep-sonuç ilişkisi bağlamında sürece dahil ediyor olabilir. Örneğin; bağırsak mikrobiyotası bilişsel süreçleri etkiliyordu veya bilişsel süreçler bağırsak mikrobiyotasını etkiliyordu. Benzer şekilde, depresyon bağırsak mikrobiyotasının dengesini bozuyordu veya bağırsak mikrobiyotası depresyonu kolaylaştırıyor veya depresyonu önlemeye katkı sağlıyordu.

Şekil 1'de sunulan ilişki diyagramını, kuşkusuz keskin çizgiler ayırmak ve basite indirgemek, her ne kadar süreci anlamamızı kolaylaştırırsa dahi, pek de doğru olmaz. Başka bir ifadeyle, örneğin davranışsal bağımlılık kavramını yalnızca psikiyatrik bozukluklar veya davranışsal boyut kapsamında (bilişsel, duygusal vb. boyutları da bulunmaktadır), dürtüsellik kavramını da yalnızca davranışsal boyutta değerlendirmek yanlış olacaktır. Bu noktada beyin-bağırsak ilişkisi açısından aşağıda ele alınacak olan bu örnek kavramların sadece bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkileri değil, aynı zamanda birbirleriyle veya farklı boyutlarıyla ilişkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Bağırsak mikrobiyotasıyla beyin arasındaki ilişkilerin oldukça karmaşık görünmesinin yanında, sürece dahil olan birçok argümanın çeşitli etki mekanizmaları söz konusudur. Örneğin, bağırsak mikrobiyotası ile duygu durum veya psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkileri değerlendirirken, bu etkileşimde bilişsel süreçleri, genetik faktörleri ve uyku, beslenme, egzersiz gibi diğer faktörleri göz ardı edemeyiz. Genel bağlamda da biliş, duygu ve davranış birbirine farklı örüntülerle bağlıdır. Bu durum muhtemelen bağırsak mikrobiyotasıyla ilişkide de karşımıza çıkmaktadır.



Şekil 1. Beyin-bağırsak bağlantısı

Bağırsak Mikrobiyotası

Temel olarak bağırsak bakterileri sindirimi ve metabolizmayı düzenler; vücudun bağışıklık sistemini programlar; vücudu dış istilacılardan koruyan bağırsak duvarını inşa eder ve korur. Bağırsaktaki faydalı bakteriler zararlı mikropların yerleşip çoğalmasını engeller ve konakçıyı patojenlere karşı koruyan antimikrobiyal kimyasallar üretir (Carpenter 2012). Bağırsaktaki faydalı bakteriler veya probiyotik bakteriler, normalde bağırsaklarda yaşayan ve mikrobiyal dengeyi geliştirerek konakçının sağlığına katkıda bulunan canlı ama patojenik olmayan mikroorganizmalardır (Franco-Robles ve López 2015).

Bağırsak mikrobiyotası, 2 kg ağırlığında (Thomas ve ark. 2015) 100 milyon nöronun bağırsak duvarına gömülü olduğu bağımsız sinir ağına sahip, toplamda ise 100 trilyon mikroorganizmadan oluşmaktadır (Putignani ve ark. 2014). Bağırsak mikrobiyotası, insan genomundan yaklaşık 150 kat fazla farklı gen barındırmaktadır (Qin ve ark. 2010). İnce bağırsakta en sık görülen filumlar *Firmicutes* ve *Bacteroidetes*'tir. *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Archea* ve *Verrucomicrobia* ise daha az miktarlarda bulunmaktadır (Grenham ve ark. 2011). Bağırsak

mikrobiyotasının yaklaşık üçte birinin çoğu insanda ortak olduğu, diğer üçte ikisinin ise bireysel olduğu kabul edilmektedir (Qin ve ark. 2010).

Bağırsak mikrobiyotası nispeten 3 yaşına kadar kararlı hale gelmekte ve yaşlılıkta çeşitliliğini kaybetmektedir. Bebeklerde mikrobiyotanın altın standardı vajinal yolla doğum ve emzirme sonucu oluşmaktadır (Salazar ve ark. 2014). Vajinal doğum sırasında annelerden bebeklerine spesifik bakteri suşlarının geçtiği, sezeryanla doğanlarda ise doğumdan 3 gün sonra mikrobiyal kolonizasyon farklılıklarının görüldüğü bilinmektedir. Bir çalışmada, sezeryanla doğumun neonatal bağışıklık sisteminin hazırlanmasında rol alan spesifik mikrobik suşların anneden yenidoğana geçişini bozduğu gösterilmiştir (Wampach ve ark. 2018). Anne sütünün de bağırsak mikrobiyotasını şekillendirdiği, formülle beslenenlere nazaran emziren bebeklerde bifidobakterilerin sayılarında ve tür kompozisyonlarında artış görüldüğü belirtilmiştir (Solís ve ark. 2010).

Bağırsak mikrobiyotasının bazı bakteri türlerinin çeşitliliği ve sayısı açısından kompozisyonu sağlıklı bağırsağa işaret eder. Ayrıca, bağırsakta faydalı ve hasta eden bakterilerin

kompozisyonunda bir denge söz konusudur. Bu denge özellikle de hasta eden bakterilerin lehine bozulduğunda sağlıklı bir bağırsaktan söz edilemez.

Çoğu bağırsağımızda olan vücudumuzdaki bakteriler yaklaşık olarak kendi hücrelerimizden 10 kat daha fazladır (Carpenter ve ark. 2012). Bağırsak, hem fiziksel hem de psikolojik refah adına bu bakteri ekosisteminden yararlanabilen şaşırtıcı derecede karmaşık bir sinir ağına sahiptir. Araştırmalar, örneğin, bir hayvanın bağırsağında bulunan faydalı ve hastalığa neden olan bakteriler arasındaki dengeyi değiştirmenin, beyin kimyasını değiştirebileceğini ve onu daha cesur veya daha endişeli hale getirebileceğini ortaya çıkarmıştır (Bravo ve ark. 2011, Carpenter ve ark. 2012). Beyin ayrıca bağırsak bakterileri üzerinde güçlü bir etki gösterebilir. Birçok çalışmanın gösterdiği gibi, hafif stres bile bağırsaktaki mikrobiyal dengeyi bozabilir, konağı bulaşıcı hastalıklara karşı daha savunmasız hale getirebilir ve merkezi sinir sistemine geri beslenen bir dizi moleküler reaksiyonu tetikleyebilir (O'Mahony ve ark. 2011, Carpenter ve ark. 2012).

Bağırsak mikrobiyotasını egzersiz, uyku düzeni, antibiyotik kullanımı ve beslenme şekli gibi doğal bağışıklığı etkileyen faktörler şekillendirmektedir (Penders ve ark. 2006). Dahası, doğal bağışıklık ve *Caenorhabditis elegans* ile sinir sisteminde ekspresye edilen G-bağlı reseptörler arasında çapraz etkileşim olduğu savunulmuştur (Aballay 2009). Batı tarzı beslenme, Akdeniz tipi beslenme, glutensiz beslenme gibi beslenme çeşitlerinin mikrobiyotayı etkilediği bilinmektedir (Özdemir ve Büyüktuncer 2017). Örneğin, yağ veya protein yönünden zengin bir diyet, bifidobakterilerde ve butriyat-üreten bakterilerde önemli düzeyde azalmayı beraberinde getirirken, mayalanabilir lifler/probiyotikler ile yüksek yağ diyetinin tam tersi bir etkisi vardır (Brown ve ark. 2012, Özdemir ve Büyüktuncer 2017). Diyet, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu ve metabolizmasını harekete geçirerek, bakterilerin mikrobiyal metabolitler üretme kapasitesini etkiler ve farklı fizyolojik durumlar arasında bağlantılar kurulmasına olanak sağlar (Koh ve ark. 2016). Bağırsak mikrobiyotası, bitkisel bazlı diyetten hayvansal bazlı bir diyetle geçme ya da diyet lifi alımını arttırma gibi büyük diyet değişikliklerine karşı oldukça hızlı ve etkili bir tepki göstermektedir (David ve ark. 2014). Ancak, bağırsak mikrobiyotasını etkileyen tüm dış faktörler içinde en etkili olanı genel yeme örüntüsüdür (Xu ve Knight 2015).

Bazı çalışmalarda, tamamen hayvansal veya bitkisel ürünlerden oluşan kısa süreli diyet tüketiminin, mikrobiyotanın yapısını değiştirdiği görülmüştür. Ayrıca, katı biçimde hayvansal diyetin safra toleranslı mikroorganizmaların bolluğunu arttırdığı ve diyet bitki polisakkaritlerini metabolize eden *Firmicutes* seviyelerini düşürdüğü belirlenmiştir (David ve ark. 2014). Başka bir çalışmada ise, enterotipler uzun süreli beslenme alışkanlıklarıyla güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir (özellikle de karbonhidrat ağırlıklı beslenenlerde *Prevotella*, protein ve hayvansal yağ ağırlıklı beslenenlerde *Bacteroides*) (Wu ve ark. 2011). Bir çalışmada, dirençli nişasta alımının artmasıyla birkaç gün içinde bazı bakteri gruplarının arttığı, fakat yapılan diyet geçişi ile eşit hızla geri çevrildiği gözlenmiştir. Aynı zamanda bu

etkileşim her bireyde aynı olmadığından, bu değişimlerin bireyin bağırsak mikrobiyotasının *başlangıçtaki bileşimine* bağlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Walker ve ark. 2011).

Fermente karbonhidratdan fakir ve proteinden (özellikle kırmızı et) zengin diyetlerde kolon mukoza hücrelerinde DNA hasarı gözlenmiştir (Conlon ve Bird 2015). Ayrıca bağırsak mikrobiyotası için bitkisel proteinler hayvansal proteinlerden, doymamış yağlar doymuş yağlardan daha yararlıdır (Singh ve ark. 2017). Bir çalışmada rafine tahıl diyeti ile karşılaştırıldığında tam tahıl diyetinin bağırsak mikrobiyotasını değiştirmedeği saptanmıştır (Roager ve ark. 2019). Bir diğerinde ise, bitkisel kaynaklara dayalı yüksek lif içerikli bir beslenme tarzı uygulayan Burkino Fasolu (Afrika kıtasında) çocukların daha iyi bir mikrobiyotaya sahip olduğu gözlenmiştir (De Filippo ve ark. 2010).

Mikrobiyotanın sağlıklı olması faydalı bakterilerin çeşitliliği ve sayısının sürekliliği anlamında önemlidir. Mikrobiyotanın bu açıdan sağlıklı olması ise mikrobiyotadaki dengesizliğe işaret eder. Bunun yanında sağlıklı bir mikrobiyota ya bakterilerin çeşitliliği ve sayısı ile ilişkili olarak, ya da antibiyotik gibi bazı ilaçların kullanımı sonucunda dış faktörlere bağlı olarak oluşur. Antibiyotığın ileriki yaşlarda bağırsak mikrobiyotasına ciddi hasarlar verdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Antibiyotik ve mikrobiyota ilişkisini ele alan boylamsal bir çalışma, bir haftalık antibiyotik kullanımının, özellikle *Bacteriodes* grubunda oluşturduğu değişimlerin uzun bir süre eski haline dönmediğini göstermiştir (Jernberg ve ark. 2007). Bu bağlamda antibiyotik, kullanımından kısa bir süre sonra mikrobiyal çeşitliliğin %25 oranında azalmasına sebep olabilir (Panda ve ark. 2014). Antibiyotığın ileriki yaşlarda da bağırsak mikrobiyotasına ciddi hasarlar verdiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Panda ve ark. 2014). Bazı çalışmalarda da bakterilerin çoğunun antibiyotikten ciddi bir şekilde etkilendiği, sadece *Verrucomicrobia* filumunun tek temsilcisi olan *Akkermansia* cinsinin, antibiyotiklerin hiçbirinden etkilenmediği görülmüştür (Zaura ve ark. 2015).

Birçok çalışma bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sistemi ve stokin yanıt arasındaki ilişkileri ortaya koymuştur. Bağırsak mikrobiyotası, çeşitli otoimmün hastalıklarla bağlantılı bağışıklık sistemi yanıtlarını şekillendirmek ve modüle etmek için çok önemli bir faktördür (Kosiewicz ve ark. 2011). Bağırsak mikrobiyomu bileşimindeki değişiklikler aynı zamanda anormal bağışıklık tepkileriyle bağlantılıdır ve bunlara sıklıkla anormal inflamatuvar sitokin üretimi eşlik eder (Paun ve ark. 2016, Schirmer ve ark. 2016). Aynı zamanda, Parkinson gibi nörodejeneratif bir hastalıkta değişmiş bağırsak mikrobiyotasıyla etkilenen sitokin profilleri, anormal bağışıklık tepkilerinin hastalığındaki inflamatuvar süreçlere katkıda bulunabilmektedir (Lin ve ark. 2019). Bağırsak mikrobiyotası bağırsak geçirgenliği üzerinden de sitokinleri etkileyebilir ve bu nedenle beyin üzerinde etkilere sahip olabilir. Bağırsak geçirgenliğini gösteren en önemli biyolojik göstergelerden biri zonulindir. Zonulin bağırsak geçirgenliğini, Claudin-5 de kan beyin bariyeri geçirgenliğini etkilemektedir. Bazı nöropsikiyatrik bozukluklarda zonulin ve claudin-5'in düzeyine bağlı olarak bağırsak ve kan-beyin bariyeri geçirgenliği ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkilere dikkat çekilmiştir

(Işık ve ark. 2020, Kılıç ve ark. 2020).

Bağırsak Mikrobiyotası ve Sinir Sistemi İlişkisi

Bağırsağı da kapsayan ve kimi araştırmacılar tarafından ‘ikinci beyin’ olarak da adlandırılan enterik sinir sistemi (Gershon 1999), bağırsakların yönetim merkezi olan GI sistemdeki yaklaşık 100 milyon nöronu içeren sistematik bir sinir ağıdır (Buhner ve Schemann 2012). Genel yeme örüntüsüne bağlı olarak bağırsak mikrobiyotası bileşenleri, merkezi sinir sistemi ve GI sistem arasında var olan çift yönlü karmaşık iletişim ağı (mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini) aracılığıyla bireyin metabolizmasını, kimyasını ve fonksiyonlarını etkilemektedir (Grenham ve ark. 2011, Zalar ve ark. 2018).

Beyin-bağırsak arasındaki eksenin anahtar öğeleri özellikle de nöral ve hormonal sistemlerdir. Otonom sinir sistemi ve HPA ekseninin gıda alımı üzerindeki etkilerinin de bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkileyebileceği görülmektedir (O’Mahony ve ark. 2011). Sinir sistemi ile bağırsak mikrobiyotası arasında direkt veya dolaylı yollarla gerçekleşen bu karşılıklı ilişkilerden biri olarak, beyinin stres altında HPA eksenini üzerinden bağırsak mikrobiyotası bileşenlerini etkilemesi ve sonrasında bağırsak mikrobiyotasının beyin fonksiyonlarında ciddi etkilere neden olması gösterilebilir (Duerkop ve ark. 2009, O’Mahony ve ark. 2011). Tüm etki mekanizmaları bilinmese de otonomik, nöroendokrin ve immün yollarla bağırsak mikrobiyotası ve merkezi sinir sistemi arasında çift yönlü bir etkileşimin olduğu; bağırsak mikrobiyotasının kaygı ve duygudurum bozuklukları gibi birçok psikiyatrik problem üzerinde etkili olabileceği savunulmaktadır (Bravo ve ark. 2011, Rieder ve ark. 2017). Bu yargı mikroplu ve mikropsuz (germ-free) fareler üzerinde yapılan çalışmalarda da ortaya konulmuş; konvansiyonel bağırsak mikrobiyotasının varlığının veya yokluğunun davranış gelişimini etkilediği ve beyindeki nörokimyasal değişikliklere etki ettiği gösterilmiştir (Neufeld ve ark. 2010).

Bağırsaklardaki taşıyıcıların modülasyonu (örneğin, serotonin, melatonin, histaminler ve asetilkolin), bağırsak mikrobiyotasının etkilerine aracılık edebilecek bir başka olası etki mekanizmasıdır (Heijtz ve ark. 2011). Örneğin; bağırsak mikrobiyotası, aynı zamanda enterik sinir sisteminin nöronal işlevlerini düzenlemektedir. Bazı bağırsak mikropları, serotonin (5-HT) sentezini doğrudan etkiler. Serotonin ise temel beyin fonksiyonlarında ve GI fonksiyonunu düzenlemede temel rollere sahip bir nörotransmitterdir.

Bağırsak ve beyin fonksiyonları arasındaki ilişkinin sadece doğrudan olmadığı, aynı zamanda özellikle de stres gibi temel bazı mekanizmaların bağırsak fonksiyonlarını bozarak dolaylı etkileri de olduğu söylenebilir. Buradan hareketle, depresyon gibi bazı psikiyatrik bozuklukların tedavisinde antidepresan yanında bağırsakla ilgili problemlerin giderilmesi için de bazı tedavilerin uygulandığı, bunun da beyne katkı sağladığı görülmektedir.

Bağırsak Mikrobiyotası ve Stres İlişkisi

Stres, bir bireyin uyum sağlama ve zorluklarla başa çıkma

yeteneğini tehdit eden bir olay veya deneyim olarak kabul edilmektedir (Ferrari ve Villa 2017). Bu durum, Cannon’un (1932) tanımladığı “Savaş veya Kaç” sürecinde oluşan bir dış uyarana verilen tepkiyle kendini gösterebildiği gibi, iç uyaranları da kapsamaktadır. Başka bir ifadeyle stres, psikolojik ve davranışsal bir yanıt olarak da tanımlanabilir (Levine 1985). Selye (1936), stresi “Genel Uyum Sendromu” kapsamında tanımlamış ve stresin üç aşamasını açıklamıştır. Bir tehdit veya stres etkeni belirlendiğinde veya fark edildiğinde, vücut bir “alarm” durumuna geçer (örneğin, adrenalin salgılanır). Stres devam ederse, organizma stres koruma ve savunma mekanizmalarını kullanarak başa çıkmaya çalıştığı “direnc (resistance)” aşamasına geçer. “Tükenme (exhaustion)” aşamasında, organizmanın kaynakları sonunda tükenir ve organizma normal işlevini sürdürmez. Bu durumda, bezlerin kapasitesi ve bağışıklık sistemi tükendiği için uzun süreli hasar oluşabilir ve hastalıklar kendini gösterebilir. Selye (1936), başa çıkma veya uyum yoluyla çözülmeyen ve örneğin kaçış (kaygı) veya geri çekilme (depresyon) davranışı gibi hastalıklara yol açabilen kalıcı streslere de atıfta bulunur.

Bir stresöre ilişkin algı ve bunun ardından gerçekleşen etki ve sonuçlar bireyden bireye değişkenlik gösterir. Bununla birlikte, kişinin stres algısında dahi bazı faktörlerin daha çok etkili olduğu söylenebilir. Kişinin genetik yatkınlığı, mizacı, stresle başa çıkma becerileri, psikolojik dayanıklılığı, bilişsel süreçleri, beyin kimyasalları yanında bağırsak mikrobiyotası da bunlar arasında sayılabilir. Erken yaşam stresi de HPA eksenini üzerinde kalıcı bir etkiye sahiptir ve depresif duygulanıma yatkınlık yaratan psikolojik faktörlerin yanı sıra daha sonraki stresörlere karşı biyolojik olarak belirlenmiş bir duyarlılığa neden olur. Benzer şekilde, araştırmalar erken yaşam problemlerinin (psikolojik stres), amigdalayla Prefrontal Korteks (PFC)’deki medial yapılarla bağlayan bir beyaz madde yolu olan uncinata fasciculus gibi traktuslarda yapısal ve işlevsel değişikliklere yol açtığını göstermiştir (Dean ve Keshavanb 2017, Ferrari ve Villa 2017).

Psikolojik ve fiziksel stresörler beyin korteksi tarafından algılanır ve nöroendokrin bir yolak olan HPA aksını aktive ederek hipotalamustan kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) salınmasına neden olur. CRH, ön hipofizde adrenokortikotropik hormonunun (ACTH) salınımını uyarır; bu da adrenal kortekste glukokortikoid sentezini başlatır. Kortikosteron veya kortizol gibi glukokortikoidler ise, HPA eksenini aşağı yönde etkiler, CRH ve ACTH üretimini baskılar. Bu döngü içinde stres ayrıca artan CRH salgılanması sürecinde noradrenalin (norepinefrin) üretimini ve salınmasını sağlar. Noradrenalin ve kortizol salgılanması HPA eksenini üzerinde karşılıklı etkileşime ve ayrıca nörotoksik etkilere ve sitokin salınımına neden olur (Dean ve Keshavanb 2017, Ferrari ve Villa 2017). Özellikle de kronik stresin bağırsak kaslarında düzensiz kasılmaların oluşması gibi vücutta birçok probleme neden olduğu veya hastalığı tetiklediği bilinmektedir. Kronik stresin, beyinde özellikle stres kaynaklı glukokortikoid salınımının, prefrontal kortekste ve hipokampusta bozulmalara neden olduğu ve böylece bilişsel işlemin bazı yönlerini etkilediği gösterilmiştir (Popoli ve ark. 2012). Kronik stresin nöroendokrin ve bağışıklık sistemleriyle bütünsel olarak ilişkili olan noradrenerjik sistemi değiştirdiği, kortizol hormonunun bağışıklık sistemi işlevlerini

olumsuz yönde etkilediği de bilinmektedir.

Araştırmacılar, bazı durumlarda, bakterilerin beyinle vagus siniri aracılığıyla iletişim kurduğunu ortaya çıkarmışlardır. Vagus siniri, beyin ve proksimal bağırsak yolu arasındaki birincil bağlantıdır. Hümorale bağlantı, stres tepkisini ve bağırsak endokrin hücrelerini düzenlemekten, lokal olarak ve vagus siniri ve omurilik afferenti veya kan beyin bariyeri yoluyla beyin üzerinde hareket eden nöropeptidleri ve bağırsak peptidini salgılamaktan sorumlu olan HPA aksını içerir (Anglin ve ark. 2015). Vagus siniri, anksiyete (bağırsak inflamatuvar reaksiyonu yoluyla) ve anti-anksiyete (probiyotikler aracılığıyla) etkileri olan davranış değişikliğinin yolu olarak görülebilir (Bested ve ark. 2013). Vagusun bağırsak ve beyne maruz kalan bakteriler arasında ana modülatör kurucu iletişim yolu olduğu da belirlenmiştir (Bravo ve ark. 2011). Bu kapsamda vagus siniri, GI sistemdeki değişiklikleri merkezi sinir sistemine iletmede önemli bir rol oynar (Forsythe ve ark. 2010).

Lactobacillus'un fonksiyonel özelliklerini dolaylı olarak değiştirebilen Vagotomi (vagus sinirinin kesilmesi) ile ilişkili bağırsakta fizyolojik değişiklikler olma olasılığı da vardır (Bravo ve ark. 2011). Vagus siniri koptuğunda, bağırsak bakterilerinin beyin biyokimyası, stres tepkisi ve davranışı üzerindeki etkileri yok olmakta; ancak iletişim bağırsaklık sistemi gibi başka yollarla sürebilmektedir. Vagus siniri ve nörotransmitter salımı üzerinden kurulan iletişimle bağırsak mikrobiyotası strese yanıt vermede rol oynayabilir. Vagus sinir stimülasyonu, tedaviye dirençli depresyonu olan hastaların bazılarını tedavi etmek için başarılı bir yaklaşım olarak tanımlanmıştır ki (Nemeroff ve ark. 2006), bu da davranışın modülasyonunda vagus sinirinin önemini daha fazla ortaya çıkarır.

Bazı araştırmalarda nedensel bağlantılar dahi kurulmuştur ve probiyotik takviyelerinin kişilerde stres ve kortizol seviyelerini düşürdüğü gösterilmiştir (Eutamene ve Bueno 2007). Ayrıca, bazı çalışmalar, kronik ve sosyal stresin bağırsak mikrobiyotasını bozduğunu, böylece bağırsaklık sistemi tepkisini tetiklediğini göstermiştir (Bailey ve ark. 2011, Gao ve ark. 2018).

Bağırsak mikrobiyotasında stres kaynaklı değişikliklerin sağlığı nasıl etkilediğinin incelendiği bir çalışmada bir stres etkeni ile yararlı bakteriler baskılanmış; bunun sonucunda bağırsak mikrobiyotasının genel çeşitliliği azalmış ve zararlı bakterilerin aşırı çoğalarak hayvanların enfeksiyona daha duyarlı hale geldiği ve iltihaplanmanın oluştuğu bildirilmiştir (Bailey ve ark. 2011).

Diğer taraftan bağırsak mikrobiyotasının stres veya diğer ilişkili mekanizmaları etkilemesi de söz konusudur. Bu bağlamda, stres hormonlarının (örneğin, ACTH ve kortikosteron) bağırsak mikrobiyotası tarafından modülasyonu, mevcut ilişkileri açıklayabilecek başka bir yaklaşımdır (Heijtz ve ark. 2011). Hayvan modelleri, erkek mikropsuz farelerin azalmış hipokampal ve kortikal Beyin-Türevli Nörotrofik Faktör (BDNF) ve azalmış NR1 (NMDA reseptör alt birimi) (hipokampus) ve NR2A (hipokampus ve korteks) ile birlikte artan bir stres tepkisine sahip olduğunu göstermiştir (Sudo ve ark. 2004). Bazı probiyotikler, inflamatuvar sitokinleri düşürme, oksidatif stresi azaltma ve beslenme durumunu iyileştirme potansiyeline sahiptir (Logan ve Katzman

2005, Brenner ve Chey 2009). Ratlarda yapılan bir araştırmada ise, anne ayrılması stresörünün bağırsak mikrobiyotasındaki değişikliklerle strese aşırı duyarlılık arasındaki bağlantıyı başlattığı ve bu sürecin tetiklenmesinin probiyotik Bifidobacterium bifidum G9-1 takviyesi ile önlenebileceğini gösterilmiştir (Fukui ve ark. 2018).

Bağırsak Mikrobiyotası ve Dürtüsellik İlişkisi

Dürtü (impulsivite), yaşamın temel lokomotifleri arasındadır. İnsan, beslenme ve üreme gibi yaşamsal eylemler için dürtü mekanizmasına ihtiyaç duyar. Dürtünün bilişsel, duygusal ve davranışsal boyutları vardır. Dürtüsellik ise, dürtülere direnememe, hazzı geciktirememe, hazzı arama, sabırsızlık, anlık ödüllere eğilim gösterme, dürtü karşısında düşünmeden karar verme, zarar göreceği olasılığını umursamama veya düşünememe gibi süreçlerle ilişkilidir. Dürtü, içsel ve dışsal motivasyonlarla kişinin eyleme geçmesine neden olur. Beyindeki frontal korteks alanı (özellikle de prefrontal ve orbitofrontal alanlar), dürtünün tek başına çalışan mekanizmasını baskılar. Dürtü ve dürtünün ilişkili olduğu süreçler duygusal ve sosyal uyumsuzlukla ilişkilidir ve insanın birçok psikiyatrik bozukluklarının temelinde önemli bir faktördür. Genellikle olumsuz yönleri ile dışa vurur ve çoğu zaman beyindeki bir bozukluk veya insan tercihleri ve davranışları sonucunda oluşur (Chamberlain ve Sahakian 2007, Yazıcı ve Yazıcı 2010, Stahl 2015).

Orbitofrontal korteks uyarıcı-ödül arasındaki ilişkiyi algılar ve değerlendirir. Kimi zaman eylem yapılmadan önce tüm bu süreçler bilişsel olarak değerlendirilir, buna göre eylem davranışsal olarak gerçekleştirilir, geciktirilir veya ertelenir. Dürtünün şiddetine veya dürtü bozukluğunun varlığına göre frontal korteks daha az aktive olur, buna karşın dürtüden sorumlu bölgeler daha çok aktive olur (Holland ve Gallagher 2004, Hornak ve ark. 2004).

Orbitofrontal korteksin haricinde dürtünün ve ödülün sorumlu olduğu bölgelerin başında bazal gangliyonlardan biri olan Akumbens çekirdeği ve amigdala gelir. Bu alanlarda ise serotonin, dopamin ve noradrenalin gibi nörotransmitterlerin dürtü ve ödül ile ilişkisi bilinmektedir. Bu kimyasalların düzeylerinde azalma bu nedenle bazı kontrol ve işlev bozukluklarına neden olabilir ki bu noktada da nöral ileti veya merkezi sinir sistemi üzerinde bağırsak mikrobiyotasının ilişkisine değinilmiştir.

Mikrobiyota ve beyin arasındaki etkileşimin sosyal davranış üzerinde etkileri yakın zamanda gösterilmiştir. Bu kapsamda, probiyotik takviyeler de kullanılarak biliş, duygu ve davranış bağlamlarında bazı katkılar beklenmektedir. Özellikle de bazı psikiyatrik bozuklukların veya problemleri davranışların temel mekanizması içinde olan dürtüsellik, yetişkinlerde probiyotik takviyenin etkili bir tedavi olabileceği, bazı çalışmalarda öne sürülen önemli iddialar arasındadır (Arteaga-Henríquez ve ark. 2020). Sadece dürtüsellikte değil, yukarıda sözü geçen mekanizmalarda probiyotiklerin önemli katkıları olduğu düşünülmektedir. Probiyotiklerin temel mekanizması: bağırsak mikrobiyotasının kapasitesini düzenlemek, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü korumak, bakteri translokasyonunu önlemek ve bağırsakla ilgili bağırsaklık sistemi yoluyla lokal

inflatuar reaksiyonu düzenlemektir (Rios ve ark. 2017). Bunun yanında probiyotiklerin çeşitli dolaylı yollarla da katkıları gözlemlenmektedir. Örneğin, kaygı bozukluğu olan bir hastaya probiyotik takviye vermenin uyku miktarını artırdığı ve bu nedenle kaygıyı azalttığı gözlemlenmiştir (Schnorr ve Bachner 2016).

Potansiyel bir probiyotığın, beyin nörokimyasını ve farelerde kaygı ve depresyonla ilgili davranışları güçlü bir şekilde değiştirebileceği savunulmaktadır (Bravo ve ark. 2011). Ayrıca, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'un çeşitli probiyotik takviyeleri merkezi sinir sistemi üzerinde nörokimyasal bir anksiyolitik etkiye sahip olduğu ve ayrıca HPA ekseninin regülasyonunu tersine çevirebileceği düşünülmektedir (Bravo ve ark. 2011, Kane ve Kinzel 2018).

Bağırsak Mikrobiyotası ve Bilişsel Duygusal Davranışsal İlişkiler

Bilişsel İşlevler: Özkontrol ve Karar verme

Bağırsak mikrobiyotası ve bilişsel süreçler veya bilişsel davranışlar arasındaki çift yönlü ilişkiler gösterilmiştir (Leblhuber ve ark. 2018). Bağırsak mikrobiyota kompozisyonu, beyin-bağırsak aksına uyan farklı yollar aracılığıyla biliş modüle edebilir, ayrıca bilişsel işlevsizliğe de neden olabilir (Rogers ve ark. 2016, Blasco ve ark. 2017). Farklı araştırmalar, bağırsak mikrobiyotasının beyin işleyişini doğrudan etkileyebileceğini ve duygu, motivasyon ve yüksek bilişsel işlevleri (yönetici ve kontrol süreçleri) modüle edebileceğini göstermiştir (Cryan ve Dinan 2012, Borre ve ark. 2014, Dinan ve ark. 2014, Carabotti ve ark. 2015).

Öz-kontrol kavramının, bağımlılıklar ve dürtü bozuklukları gibi birçok problemleri davranışla ilişkisi bilinmektedir (Davis 2001, Oh 2003, Tangney ve ark. 2004, Kim ve ark. 2017). Ayrıca, olumsuz duygusal durumlar öz-kontrolün düşmesine neden olabilir (Sinha, 2009); çünkü, olumsuz duygular kişinin duygusal durumuna daha fazla odaklanmasına neden olarak öz-kontrol kaybını tetikleyebilir (Ward ve Mann 2000).

Temelde prefrontal korteks tarafından işletilen ve birçok karmaşık bilişsel fonksiyonu içeren karar verme, kişinin hedefleri ve çevresine göre duygu, düşünce ve davranışlarını düzenleme sürecidir (Paulus 2007). Geleceği görmeye yaşanan sorunun, bozulmuş karar verme fonksiyonlarına atfedilebileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar karar verme yetisinde görülen sorunların bağımlılıklarla ilişkisini ortaya koymaktadır (Sun ve ark. 2009, Seok ve ark. 2015). Ayrıca, kaygı bozukluğu ve depresyon gibi bozukluklar, bireyin öz-kontrol düzeyini etkilediği gibi beyinde prefrontal bölgede yaşanan problemler nedeniyle karar verme örüntüsünü de etkilemektedir.

Kaygı bozukluğu olan kişide görülen belirsizliğe tahammülsüzlük, bireyin geleceği düşünmekten kaçınmasına sebep olur (Amir ve ark. 1998) ve bu, olumsuz durumlara yol açacak da olsa hızla uygun olmayan seçimlere girişmelerine neden olabilir (Vythilingam ve ark. 2007). Bunun yanında, depresyonu olan bireylerde görülen yavaş düşünme sürecinin karar verme yetisinde bozulmayla

ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu kişiler, mevcut seçeneklerin farklı değerler içerdiğinin farkına varamayabilir ve tüm seçeneklerin sonuçlarını benzer görebilirler. Bu durumun karar verme örüntülerini etkilemesi oldukça beklenen bir sonuçtur (Paulus ve Angela 2012).

Bağırsak mikrobiyotası ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkilerin varlığına yönelik bir argüman da probiyotiklerin bilişsel süreçler arasında önemli olan karar verme mekanizmasını etkilediğinin savunulmasıdır. Özellikle de depresyonu olan hastalarda bozulan bilişsel yapılar ve karar verme mekanizması, bu şekilde iyileşebileceği gösterilmiştir (Roman ve ark. 2018).

Duygular: Duygudurum ve Kaygı

Bağırsak mikrobiyotasının duygu, duygudurum ve bunların bir çıktısı olarak davranışlar üzerinde de etkisinin olduğu düşünülmektedir (Bravo ve ark. 2011, Cryan ve Dinan 2012, Roman ve ark. 2018). Örneğin; biliş, duygu ve davranış boyutları olan bağımlılık gibi bazı problemlerin gelişiminde rol oynayan depresyon ve kaygı bozukluğunun, nörotransmitter düzeyi (serotonin) ve HPA eksenini üzerinden etkili olduğu savunulmaktadır (Skosnik ve Cortes-Briones 2016).

Stres, korku ve kaygı oluşumunun altında yatan mekanizmalar, genetik ve çevresel faktörler tarafından yaşamımızın erken evrelerinde şekillenmekte ve beyin gelişiminde görülen sorunlar strese aşırı duyarlılık, depresyon ve bağımlılık gibi ileride karşılaşılabilen davranışsal problemlere veya psikiyatrik bozukluklara sebep olabilmektedir. Özellikle son on yılda yürütülen çalışmalar, tanımlanan bu ilişkilerde bağırsak mikrobiyotasının beyin gelişim ve işlevselliğini etkileyerek etkin bir rol üstlenebileceğini göstermiştir (Forsythe ve Kunze 2013, Grenham ve ark. 2011). Örneğin, kaygıyla ilişkili duygusal yüz ifadelerinin ele alındığı bir çalışma, mikrobiyotanın duygu düzenlemede önemli bir rol üstlenen prefrontal korteksin aktivasyonu üzerindeki olumlu etkisini ortaya koymuştur (Callaghan ve ark. 2017). Sağlıklı yetişkinlerin dahil edildiği çalışmalarda, probiyotik içeren fermente süt ürünlerinin uzun süreli tüketiminin duygu ve duygusal algının da içinde olduğu bazı beyin bölgelerinin aktivasyonunu düzenlediği (Tillisch ve ark. 2013), duygu durum ve kaygı düzeylerini olumlu yönde etkilediği (Messaoudi ve ark. 2011, Steenbergen ve ark. 2015) belirlenmiştir. Bir başka araştırmada ise, duygu durumu oldukça düşük düzeyde olan kişilerin probiyotik içeren besin tüketmesi halinde duygu durumlarında önemli düzeyde iyileşme olduğu ortaya konmuştur (Benton ve ark. 2007). Bunun yanında, hayvanların dahil edildiği birçok çalışma, bağırsak mikrobiyotasının duygu durum (Schroeder ve ark. 2007), stres tepkisi, kaygıyla ilişkili davranışlar ve HPA aktivasyonunun düzenlenmesi üzerindeki etkisini göstermiştir (Neufeld ve ark. 2011, Clarke ve ark. 2013, Nishino ve ark. 2013).

Davranışlar: Davranışsal Bağımlılıklar ve Problemleri Davranışlar

Bağırsak mikrobiyotasının *Escherichia* ve *Bacillus* gibi bakteriler aracılığıyla dopamin salınımını arttırdığı bilinmektedir (Cryan ve Dinan 2012, Skosnik ve Cortes-Briones 2016). Temelde

davranışları gerçekleştirme motivasyonu sağlayan ve haz duygusunun temel yapısı olarak tanımlanan dopamin sisteminde görülen sorunlar, adaptif olmayan davranışların sergilenmesine neden olabilmektedir (Schultz ve ark. 1993, Koeppe ve ark. 1998). Bu sistemde görülen bozulmanın, özellikle de dopamin D2 reseptöründe saptanan polimorfizmin (Comings ve ark. 1996), patolojik kumar oynama (Pallanti ve ark. 2010) ya da yeme bağımlılığı (Wang ve ark. 2001, Volkow ve ark. 2008) gibi davranışsal bağımlılıkların oluşumunda ciddi bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır. Kim ve arkadaşları (2011) tarafından yürütülen bir çalışmada, internet bağımlılığı olan kişilerde striyatunun alt alanlarında dopamin D2 reseptör oranının azaldığı saptanmıştır. İnternet oyun bağımlılığını ele alan araştırmalar bulguları replike ederek, dopamin D2 reseptör düzeyinde farklılaşma ya da artmış dopamin salınımı göstermiştir (Koeppe ve ark. 1998, Han ve ark. 2007, Park ve ark. 2010). Bu bulgulardan hareketle, dopamin miktarını düzenlediği bilinen bağırsak mikrobiyotasının özellikle de problemleri davranışlarla veya davranışsal bağımlılıklarla ilişkili olduğu söylenebilir. Ayrıca bu ilişki, bağımlılıkla ilişki gösteren haz erteleme güçlüğü (Saville ve ark. 2010, Li ve ark. 2016), dürtüsellik, özkontrol, karar verme gibi diğer bilişsel ve davranışsal mekanizmalar üzerinden de kuruluyor olabilir. Bu ilişkide, yeme örüntüsünün ve bu örüntüde meydana gelen değişikliklerin bir aracı veya düzenleyici faktör olarak bağırsak mikrobiyotası üzerindeki ciddi etkisi göz önüne alındığında (Brown ve ark. 2012, David ve ark. 2014), bağımlılığın beraberinde getirdiği düzensiz ve sağlıklı beslenme, uyku bozukluğu ve hareketsiz yaşam tarzının da beyin-bağırsak etkileşiminde önemli bir rol oynadığı söylenebilir.

Bağırsak Mikrobiyotası ve Psikiyatrik Bozukluklar İlişkisi

Sağlıksız bağırsak mikrobiyota kompozisyonundan türetilen inflamatuvar yanıt, kan-beyin bariyerini bozarak nörodejenerasyon sebepleri olabilir. Öte yandan beyin-bağırsak etkileşimi depresyon ve kaygı gibi psikiyatrik bozukluklarla çeşitli yol ve mekanizmalar üzerinden ilişkili görünmektedir. Bunun temel bir mekanizması, yukarıda söz edildiği gibi bağırsak mikrobiyotası ile biliş, duygu ve davranış arasındaki ilişkilerde yatmaktadır. Başka bir ifadeyle, beyin-bağırsak arasındaki etkileşim bireyin biliş, duygu ve davranış süreçlerinde iyileşmelere katkı sağlayabilir veya bozulmalara neden olabilir. Buradan hareketle, bozulmalar neticesinde muhtemelen psikiyatrik bozuklukların ortaya çıkması daha kolaylaşır. Çünkü, beyin-bağırsak aksının çift yönlü iletişimde bakterilerin önemli rolünün olduğunu gösteren ve belirli bakterilerin, kaygı ve depresyon gibi stresle ilişkili bozukluklarda yararlı terapötik yardımcı maddeler olabileceğini kanıtlayan çalışmalar bulunmaktadır (Bravo ve ark. 2011).

Diğer bir temel mekanizması ise nöral iletide işlevi olan dopamin ve serotonin gibi nörotransmitter ve/veya reseptörleri üzerinden olabilir. Depresyon ve kaygı, genetik, epigenetik ve çevresel faktörler dahil olmak üzere çeşitli etiyolojileri olan, son derece karmaşık psikiyatrik bozukluklardır. Bozukluğun kendisi, inflamasyon veya artmış stres tepkisi gibi patolojiye ve değişen

nörodevrelere göre çeşitli patofizyolojik mekanizmalara sahiptir. Klinik çalışmalar, noradrenalin ve serotonin nörotransmitter sistemlerinin depresyon ve kaygıda rol oynadığını kanıtlamıştır. Yukarıda da bazı nörotransmitterler ve reseptörleri ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiler ele alınmıştır. Araştırmalar, değişen serotonerjik, noradrenerjik, dopaminerjik ve glutamaterjik sistemler, artmış inflamasyon, HPA eksenini anormallikleri, azalmış nörogenez ve nöroplastisite dahil olmak üzere çeşitli mekanizmaları ortaya koymuştur (Dean ve Keshavanb 2017, Ferrari ve Villa 2017). Amigdala ve hipokampus depresyonla en fazla ilişkilendirilen beyin bölgeleridir. Depresyon, özellikle de monoamin nörotransmitterlerinin işlevlerindeki bozuklukla karakterize edilir. Depresyonda, beyinde nöroendokrin akslara ilişkin bazı etkiler görülür. HPA eksenlerinin değişen aktiviteleri depresyon ve kaygı bozukluklarındaki önemli biyolojik bulgulardır (Dean ve Keshavanb 2017, Ferrari ve Villa 2017).

Kuşkusuz nöral ileti mekanizması veya merkezi sinir sistemi üzerinde HPA, endokrin sistem, uyku, egzersiz ve yeme örüntüsü gibi birçok faktörün bütüncül etkisi vardır. Özellikle de yeme örüntüsünün depresyon, Parkinson Hastalığı ve çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklar dahil olmak üzere birçok kronik rahatsızlığın oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (Mizunoya ve ark. 2013, Myles 2014). Bunun yanında, HPA'da görülen bozulmalar da, depresyon ve kaygı davranışlarını ve bozukluklarını içeren diğer problemlerin oluşumunda önemli rol oynamaktadır (Naseribafrouei ve ark. 2014). Bu noktada, HPA aktivasyonunu hedefleyen probiyotik bakteri tedavilerinin akut fizyolojik stres sağaltımında kullanımı mikrobiyota, HPA, psikiyatrik bozukluklar ve stres arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Dahası, sinaptofizin gibi bağırsak mikrobiyotası tarafından düzenlenebilen proteinlerin kaygıyla ilişkili davranışları etkileyen uzun-dönem sinaptik iletim üzerinde düzenleyici bir etkisi olduğu belirlenmiştir (Heijtz ve ark. 2011).

Yukarıda görüldüğü üzere depresyon, kaygı gibi birçok psikiyatrik veya davranışsal bozuklukta çeşitli nörotransmitter sistemlerinin rolü oldukça büyüktür. Hastalığa neden olan veya zararlı bakteriler depresyonu ve kaygıyı artırabilirken, faydalı bakterilerin kaygıya yatkın farelerin sakinleşmesine neden olabileceği gösterilmiştir. Bağırsak bakterileri ayrıca beyinin temel fizyolojik süreçleri ve öğrenme, hafıza gibi zihinsel süreçleri düzenlemek için kullandığı yüzlerce nörokimyasal üretir. Örneğin, bağırsak bakterileri, vücudun hem psikolojik halini hem de GI aktivitesini etkileyen serotonin arzının yaklaşık %95'lere varan kısmını; öğrenme, motivasyon, hazla ilişkili bir nörotransmitter olan dopaminin %50'sini üretir (Moelling 2016, Dinan ve Cryan 2017).

Bazı çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasında görülen anormalliklerin nöronal plastisite ve nörotransmitter (serotonin, dopamin) düzeylerine olan etkisinin yanı sıra, bilişsel problemler, kaygı, depresyon, otizm ve şizofreniyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Burokas 2015). Mikrobiyatada görülen bu anormalliklerin iyileştirilmesi, depresyon gibi psikiyatrik bozuklukların hafifletilmesinde etkili olabilmektedir (Liang ve ark. 2018). Bazı çalışmalarda ise probiyotik kullanımının depresyon ve kaygı ölçümlerinde iyileşmeyi beraberinde getirdiği

gösterilmektedir (Messaoudi ve ark. 2011). *Lactobacillus helveticus* ve *Bifidobacterium longum* kombinasyonunun ratlarda kaygıyı azalttığı ve insanlarda serum kortizolünde azalma neticesi ile ortaya çıkan faydalı psikolojik etkileri olduğu gösterilmiştir (Messaoudi ve ark. 2011). Mikrobiyal patojenlere maruz kalmanın, kaygı benzeri davranış ve bozulmuş bilişsel işlev dahil olmak üzere davranış anormalliklerine yol açtığı da gözlenmiştir (Sullivan ve ark. 2006, Goehler ve ark. 2008). Farmakolojik antidepresan aktivitenin değerlendirilmesinde sıkça kullanılan bir model olan zorla yüzme testinde *Bifidobacterium infantis* kullanımı ile antidepresan benzeri davranışların modüle edilebildiği gösterilmiştir (Cryan ve ark. 2005, Desbonnet ve ark. 2008).

PSD-95 gibi proteinlerin bağırsak mikrobiyotası tarafından modülasyonu, yetişkin yaşamda motor kontrolü ve kaygı benzeri davranışı etkileyen sinaptik iletimin uzun vadeli modülasyonuna yol açabilmektedir (Heijtz ve ark. 2011). Öte yandan, depresyonu olan bireylerden alınan dışkı maddesinin mikroptan yoksun sıçanlara aktarılmasının, sıçanlarda depresif davranışa neden olduğu bildirilmiştir (Kelly ve ark. 2016). Bir çalışmada ise farelere, kronik, düşük dereceli bağırsak iltihabını indüklemek için bir parazit bulaştırılmıştır. Bu uygulamanın bağırsak iltihabına neden olmasının yanı sıra, hipokampüsteki BDNF seviyelerini baskıladığı ve farelerin daha endişeli davranmasına neden olduğu gösterilmiştir. Fareler daha sonra 10 günlük faydalı mikrop *Bifidobacterium longum* ile tedavi edildiğinde, davranışları ve BDNF seviyeleri normale dönmüştür (Bercik ve ark. 2010).

Depresyonu olan bireylerde daha yüksek sayıda *Enterobacteriaceae* ve *Alistipes*, ancak daha az sayıda *Faecalibacterium* ile karakterize edilen değiştirilmiş fekal mikrobiyal kompozisyon ortaya konmuştur. Ayrıca depresyonu olan bireylerde *Bacteroidales*'in aşırı temsil edildiğini ve *Lachnospiraceae* familyası üyelerinin ise yeterince temsil edilmediği de bildirilmiştir. Bazı probiyotik türlerin (*B. bifidum* W23, *B. lactis* W52, *L. acidophilus* W37, *L. brevis* W63, *L. casei* W56, *L. salivarius* W24 ve *L. lactis* gibi) günlük tüketiminin depresyona, kaygıya veya olumsuz ruh haline karşı savunmasızlığı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Meta-analiz çalışmalar da probiyotiklerin depresyon puanını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir. Bazı çalışmalarda, probiyotik takviyeler, hafif ila orta derecede depresyonu olan bireylerde önemli bir etki göstermiştir (Naseribafrouei ve ark. 2014, Steenbergen ve ark. 2015, Jiang ve ark. 2015, Huang ve ark. 2016, Pirbaglou ve ark. 2016).

Depresyon ve kaygı, özellikle de genetik ve çevresel faktörlerin gelişimsel boyutları göz önünde bulundurulursa, kökeninde nörogelişimsel problemlerin olduğu bir nöropsikiyatrik bozukluk olarak da tanımlanabilir (Ansorge ve ark. 2007, Leonardo ve Hen 2008). Depresyonun nörogelişimsel perspektiften ele alındığı çeşitli çalışmalara sık rastlanmaya başlanmıştır. Depresyonun etiyojisi üzerine çalışan bazı araştırmacılar, doğum öncesi dönem de dahil olmak üzere insan yaşamının erken evrelerinin depresif bozuklukların ortaya çıkması üzerindeki önemini ve etkisini vurgulamak için "Nörogelişimsel Kuram"ı ortaya atmıştır (Gałecki ve Talarowska 2018). Benzer bir bağlamda,

bazı mikrobiyal türevli metabolitler metabolik, nörodejeneratif ve nörogelişimsel bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Dambrova ve ark. 2016, Li ve ark. 2018, Vogt ve ark. 2018). Araştırmalar otizm, şizofreni, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi nörogelişimsel bozukluklar ile perinatal dönemde mikrobiyal patojen enfeksiyonları arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Mittal ve ark. 2008, Petra ve ark. 2015).

Tartışma

Bağırsak mikrobiyotasının denge veya dengesizliği durumunda, ya da çeşitli kompozisyonlarında insan fizyolojisi ve psikolojisindeki değişimler oldukça heyecan vericidir. Bu nedenle, araştırmacılar bu konu üzerinde çalışmalarına hız kesmeden devam etmektedir. Çalışmalara devam edildikçe yeni destekleyici bulguların sayıları da günden güne artmaktadır.

Beyin ve bağırsak mikrobiyotası arasında aşikar bir şekilde çift yönlü iletişimin olduğu görülmektedir (Grenham ve ark. 2011, Zalar ve ark. 2018, Stasi ve ark. 2019). Ancak, henüz bu iletişimde rol alan tüm sistemlere ilişkin aktörler ve bilgiler mevcut değildir. Çünkü beyin-bağırsak ilişkisi, fizyolojik ve psikolojik süreçlerin etkileşimini gündeme getirmekte ve bu etkileşim, indirgemeci yaklaşımı kullanmayı zorlaştıracak birçok faktörün rolünü ortaya çıkarmaktadır. Bazı çalışmalarda farklı veya karşıt bulgular elde edilse de genel bir mekanizma olarak; bağırsak mikrobiyotasının beyin fonksiyonunu ve gelişimini modüle ettiği ve beynin, patojenik bakteriler tarafından kolonizasyona izin vererek bağırsak mikrobiyotasını değiştirebildiği söylenebilir (Bravo ve ark. 2011, Cryan ve Dinan 2012, Galley ve Bailey 2014, Ming ve ark. 2018).

Beyin-bağırsak arasındaki çift yönlü iletişim temel olarak üç farklı yolla gerçekleşir: I) Nöral (esas olarak vagus siniri ve enterik sinir sistemi tarafından), II) endokrin (kortizol) ve immün (sitokinler), ve son olarak III) stres (HPA aksı) (Bercik ve Collins 2014, De Palma ve ark. 2014, Carabotti ve ark. 2015, Petra ve ark. 2015, Sherwin ve ark. 2016). Kuşkusuz, bu sınıflama veya iletişim yolları farklı şekil veya formülasyonlarla da ortaya konulabilir. Bununla birlikte bu çalışmada yapılan sınıflama, elde edilen bulgular ve öne çıkan kavramlar üzerinden yapılmıştır.

Beyin-bağırsak arasındaki ilişkilerin anlaşılmasına yönelik yapılan araştırmaların çoğunun kemirgenler üzerinde olduğu görülmektedir (Sudo ve ark. 2004, Neufeld ve ark. 2010, Fukui ve ark. 2018). Ancak son yıllarda teknolojinin gelişimi ile insanlarda da sıklıkla benzer mekanizmalar araştırılmaya başlanmıştır. Buna karşın, insanlarda bu ilişkinin daha iyi anlaşılması daha kompleks sistemlerin sürece dahil olması nedeniyle daha güçtür ve çok sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır. Henüz sağlıklı bir mikrobiyota kompozisyonu dahi kesin nitelemelerle tanımlanamamıştır. Yine de, bazı çalışmalarda tek bir faydalı bakteri türünün bile ruh sağlığı ve davranışa olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Bazı probiyotik türlerin, bakterinin türüne bağlı olarak, mikrobiyota-bağırsak-beyin aksının çeşitli yönlerini modüle edebileceği görülmüştür. Ayrıca, elde edilen veriler, beyni ve davranışı modüle etmek ve ruh sağlığını iyileştirmek için probiyotik ve potansiyel probiyotik suşların açık bir yeteneğinin varlığını ortaya koymaktadır

(Järbrink-Sehgal ve Andreasson 2020). Buna karşın Şekil 1'de de vurgulandığı üzere beyin-bağırsak ilişkilerini probiyotik veya yeme örüntüsü gibi tek bir faktör üzerinden açıklamak doğru değildir. Gerek biliş, duygu ve davranış gerekse uyku, egzersiz, yeme davranışı gibi faktörlerin birbirleriyle etkileşim içinde olduğu ve bütüncül bir süreç içinde beyin-bağırsak ilişkilerinin olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, bazı çalışmalarda probiyotik takviyelerin kişilerde stres, depresyon, kaygı ve inflamasyona karşı olumlu etkiler sağladığı görülmekle birlikte her bireyde bu katkıların görülebilmesi, bireyden bireye değişen farklı etken faktörlerin eşlik etmesiyle açıklanmıştır (Romijn ve ark. 2017).

Bu çalışmada beyin-bağırsak ekseninin bilişsel, duygusal, davranışsal ve fizyolojik süreçlerle etkileşimleri incelenirken, literatür taraması belli başlı duygu ve davranışlar, nörolojik kökenli problemler ve bilişsel mekanizmalarla sınırlandırılmıştır. Örneğin, bilişsel süreçler özkontrol ve karar verme, psikiyatrik bozukluklar ise depresyon ve kaygı konuları üzerinden ele alınmış, ilgili ilişkiler bu örnek değişkenler üzerinden incelenmiştir. Kuşkusuz bunun tek nedeni kapsamın genişliği sebebiyle bir sınırlandırma getirmek değil, aynı zamanda ele alınan bu mekanizmalar arasında birçok kesişim ve etkileşimin de olmasıdır. Örneğin araştırmalar, karar verme, dürtü ve özkontrol gibi beynin temel bazı bilişsel ve davranışsal dinamikleriyle bağırsak mikrobiyotası arasında ilişkilerin varlığını işaret etmektedir (Benton ve ark. 2007, Cryan ve Dinan 2012, Borre ve ark. 2014, Dinan ve ark. 2014, Blasco ve ark. 2017, Leblhuber ve ark. 2018). Buradan hareketle bu dinamiklerin temel oluşturduğu, özellikle de problemleri davranışlar ve davranışsal bağımlılık gibi başka örüntülerde de aynı ilişkiler görülebilir. Başka bir ifadeyle, sağlıklı bir mikrobiyota kompozisyonuna sahip kişide problemleri davranışların ve davranışsal bağımlılığın oluşma riski daha düşük olabilir. Davranışsal bağımlılıkların gelişiminde rol oynayan birçok psikososyal etmen vardır (Young ve Rodgers 1998, Aydın ve Volkan 2011, Lee ve ark. 2014, Lee ve ark. 2018, Savolainen ve ark. 2020). Buna göre, duygusal iyi oluşta azalma, düşük benlik algısı, yalnızlık, yetersiz sosyal davranışlar, sosyal kaygı, psikolojik stres düzeyinde artış, duygusal dengesizlik, öz-düzenlemede zayıflık, dürtüsellik süreçlerinin çoğunda beyin fonksiyonlarının ve nörotransmitter sistemlerinin rolü bilinmektedir (Coccaro 1996, Chamberlain ve Sahakian 2007, Neufeld ve ark. 2011, Zhang ve ark. 2014, Dean ve Keshavanb 2017, Ferrari ve Villa 2017, Mumtaz ve ark. 2018, Lam ve ark. 2021). Çoğu zaman bu sürecin tersi de mümkün görünmektedir. Bağımlı bireylerde bir süre sonra uyku düzensizliği, yetersiz egzersiz, yetersiz veya sağlıklı beslenme ve duygu durum bozuklukları görülebilmektedir (Bener ve Bhugra 2013, Park 2014, Khan ve ark. 2017, Zhang ve Wu 2020). Bu nedenle de bağırsak mikrobiyotası bozulabilmektedir.

Sonuç

Sonuç olarak; bilişsel, duygusal, davranışsal ve fizyolojik faktörlere ilişkin süreçler (beyinde bu süreçleri temel alan problemleri davranış veya bozukluklar da), bağırsak mikrobiyotasıyla nöral, endokrin/immün ve HPA eksenini aracılığıyla ilişkili görünmektedir. Ayrıca, psikiyatrik bozukluklar, problemleri davranışlar ve

davranışsal bağımlılıklarla bağırsak mikrobiyotası arasındaki çift yönlü ilişkiler aynı zamanda bilişsel/duygusal süreçlerin ve hormonların/nörotransmitterlerin de rolünün olduğu çeşitli örüntülerin etkileşiminden etkilenmektedir.

Bu çalışmada ortaya çıkan diğer bir sonuç ise fizyolojik, psikiyatrik ve psikolojik mekanizmalar arasındaki güçlü bağlantıların varlığıdır. İlgili bağlantılar bu çalışmada gösterildiği gibi, insana ilişkin gerek bilişsel, duygusal, davranışsal gerekse beslenme, uyku, egzersiz gibi konuların bir arada ele alınması gerektiğini ve birbirini etkileyen iç içe geçmiş ilişkilerin varlığını ortaya koymaktadır.

Literatürden elde edilen bulgular, beyin-bağırsak ilişkisinin düzenlenmesini hedefleyen yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, ayrıca probiyotiklerin depresyon ve kaygı gibi çeşitli bozuklukların, problemleri davranışların ve bilişsel bozuklukların tedavisinde kullanılmasından önemlidir (Dinan ve Cryan 2013). Bu bağlamda bu ilişkilerin ampirik olarak ortaya konacağı, gerek her bir değişken özelinde gerekse değişkenlerin bütüncül olarak incelendiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Yazarların Katkıları: *Yazarlar çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağladıklarını ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduklarını kabul etmiştir.*

Danışman Değerlendirmesi: *Dış bağımsız.*

Çıkar Çatışması: *Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.*

Finansal Destek: *Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.*

Authors Contributions: *The authors attest that they have made an important scientific contribution to the study and has assisted with the drafting or revising of the manuscript.*

Peer-review: *Externally peer-reviewed.*

Conflict of Interest: *No conflict of interest was declared by the authors.*

Financial Disclosure: *The authors declared that this study has received no financial support.*

Kaynaklar

Aballay A (2009) Neural regulation of immunity: Role of NPR-1 in pathogen avoidance and regulation of innate immunity. *Cell Cycle*, 8:966-969.

Amir N, Foa EB, Coles ME (1998) Automatic activation and strategic avoidance of threat-relevant information in social phobia. *J Abnorm Psychol*, 107:285.

Anglin R, Surette M, Moayyedi P, Bercik P (2015) Lost in translation: the gut microbiota in psychiatric illness. *Can J Psychiatry*, 60:460-463.

Ansoorge, MS, Hen R, Gingrich JA (2007) Neurodevelopmental origins of depressive disorders. *Curr Opin Pharmacol*, 7:8-17.

Arteaga-Henríquez G, Rosales-Ortiz SK, Arias-Vásquez A, Bitter I, Ginsberg Y, Ibañez-Jimenez P et al. (2020) Treating impulsivity with probiotics in adults (PROBIA): study protocol of a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials* 21:161.

Aydın B, Volkan SS (2011) Internet addiction among adolescents: the role of self-esteem. *Procedia Soc Behav Sci*, 15:3500-3505.

Bailey MT, Dowd SE, Galley JD, Hufnagle AR, Allen RG, Lyte M (2011) Exposure to a social stressor alters the structure of the intestinal microbiota: implications for stressor-induced immunomodulation. *Brain Behav Immun* 25:397-407.

Bener A, Bhugra D (2013) Lifestyle and depressive risk factors associated

- with problematic internet use in adolescents in an Arabian gulf culture. *J Addict Med.* 7:236–242.
- Benton D, Williams C, Brown A (2007) Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *Eur J Clin Nutr.* 61:355-361.
- Bercik P, Collins SM (2014) The effects of inflammation, infection and antibiotics on the microbiota-gut-brain axis. *Adv. Exp Med Biol.* 817:279-289.
- Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X et al. (2010) Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology.* 39:2102-2112.
- Bested AC, Logan AC, Selhub EM (2013) Intestinal microbiota, probiotics and mental health: from Metchnikoff to modern advances: part III – convergence toward clinical trials. *Gut Pathog.* 5:5.
- Blasco G, Moreno-Navarrete JM, Rivero M, Pérez-Brocá V, Garre-Olmo J, Puig J et al. (2017) The gut metagenome changes in parallel to waist circumference, brain iron deposition, and cognitive function. *J Clin Endocrinol Metab.* 102:2962-2973.
- Borre YE, Moloney RD, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF (2014) The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Adv Exp Med Biol.* 817:373-403.
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG et al. (2011) Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci.* 108:16050-16055.
- Brenner DM, Chey WD (2009) *Bifidobacterium infantis* 35624: a novel probiotic for the treatment of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord.* 9:7-15.
- Brown K, DeCoffe D, Molcan E, Gibson DL (2012) Diet-induced dysbiosis of the intestinal microbiota and the effects on immunity and disease. *Nutrients.* 4:1095-1119.
- Buhner S, Schemann M (2012) Mast cell-nerve axis with a focus on the human gut. *Biochim Biophys Acta.* 1822:85-92.
- Burokas A, Moloney RD, Dinan TG, Cryan JF (2015) Microbiota regulation of the Mammalian gut-brain axis. *Adv Appl Microbiol.* 91:1-62.
- Callaghan B, Fields A, Tottenham N (2017) Regulatory control and clinical implications for stress, anxiety, and depression (Sum). Presented at the New Insights into Affective and Behavioral Regulatory Processes Congress, Rutgers University, New Jersey.
- Cannon WB (1932) *The Wisdom of the Body.* New York, W.W. Norton & Company.
- Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C (2015) The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann. Gastroenterol. Q. Publ. Hell. Soc. Gastroenterol.* 28:203-209.
- Carpenter S (2012) That Gut Feeling. *APA Monitor.* 43:50.
- Chamberlain SR, Sahakian BJ (2007) The neuropsychiatry of impulsivity. *Curr Opin Psychiatry.* 20:255-261.
- Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F et al. (2013) The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry.* 18:666-673.
- Coccaro EF (1996) Neurotransmitter correlates of impulsive aggression in humans. *Ann N Y Acad Sci.* 794:82-89.
- Comings DE, Rosenthal RJ, Lesieur HR, Ruggle LJ, Muhleman D, Chiu C, Dietz G, Gade R (1996) A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics.* 6:223-234.
- Conlon MA, Bird AR (2015) The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients.* 7:17-44.
- Cryan JF, Dinan TG (2012) Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nat Rev Neurosci.* 13:701-712.
- Cryan JF, O'Mahony SM (2011) The microbiome-gut-brain axis: from bowel to behavior. *J Neurogastroenterol Motil.* 23:187-192.
- Cryan JF, Page ME, Lucki I (2005) Differential behavioral effects of the antidepressants reboxetine, fluoxetine, and moclobemide in a modified forced swim test following chronic treatment. *Psychopharmacology (Berl).* 182:335-344.
- Dambrova M, Latkovskis G, Kuka J, Strele I, Konrade I, Grinberga S et al. (2016) Diabetes is associated with higher trimethylamine N-oxide plasma levels. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 124:251-256.
- David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE et al. (2014) Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 505:559-563.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P (2010) Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 107:14691-14696.
- De Palma G, Collins SM, Bercik P, Verdu EF (2014) The microbiota-gut-brain axis in gastrointestinal disorders: stressed bugs, stressed brain or both? *J Physiol.* 592:2989-2997.
- Dean J, Keshavanb M (2017) The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr.* 27:101-111.
- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Bienenstock J, Dinan TG (2008) The probiotic *Bifidobacteria infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in the rat. *J Psychiatr Res.* 43:164-174.
- Dinan TG, Borre YE, Cryan JF (2014) Genomics of schizophrenia: time to consider the gut microbiome? *Mol Psychiatry.* 19:1252-1257.
- Dinan TG, Cryan JF (2013) Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression? *J Neurogastroenterol Motil.* 25:713-719.
- Dinan TG, Cryan JF (2017) Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration. *J Physiol.* 595:489-503.
- Duerkop BA, Vaishnav S, Hooper LV (2009) Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity.* 31:368-376.
- Eutamene H, Bueno L (2007) Role of probiotics in correcting abnormalities of colonic flora induced by stress. *Gut.* 56:1495-1497.
- Ferrari F, Villa RF (2017) The neurobiology of depression: an integrated overview from biological theories to clinical evidence. *Mol Neurobiol.* 54:4847-4865.
- Forsythe P, Kunze WA (2013) Voices from within: gut microbes and the CNS. *Cell Mol Life Sci.* 70:55-69.
- Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J (2010) Mood and gut feelings. *Brain Behav Immun.* 24:9-16.
- Franco-Robles E, López MG (2015) Implications of fructans in health: immunomodulatory and antioxidant mechanisms. *ScientificWorldJournal.* 2015:289267.
- Fukui H, Oshima T, Tanaka Y, Oikawa Y, Makizaki Y, Ohno H et al. (2018) Effect of probiotic *Bifidobacterium bifidum* G9-1 on the relationship between gut microbiota profile and stress sensitivity in maternally separated rats. *Sci Rep.* 8:12384.
- Gałecki P, Talarowska M (2018) Neurodevelopmental theory of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 80:267-272.
- Galley JD, Bailey MT (2014) Impact of stressor exposure on the interplay between commensal microbiota and host inflammation. *Gut Microbes.* 5:390-396.
- Gao X, Cao Q, Cheng Y, Zhao D, Wang Z, Yang H et al. (2018) Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 115:E2960-9.

- Gershon MD (1999) The enteric nervous system: A second brain. *Hosp Pract*, 34:31-52.
- Goehler LE, Park SM, Opitz N, Lyte M, Gaykema RP (2008) *Campylobacter jejuni* infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: Possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. *Brain Behav Immun*, 22:354-366.
- Grenham, S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG (2011) Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol*, 2:94.
- Han DH, Lee YS, Yang KC, Kim EY, Lyoo IK, Renshaw PF (2007) Dopamine genes and reward dependence in adolescents with excessive internet video game play. *J Addict Med*, 1:133-138.
- Heijtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A et al. (2011) Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci*, 108:3047-3052.
- Holland PC, Gallagher M (2004) Amygdala-frontal interactions and reward expectancy. *Curr Opin Neurobiol*, 14:148-155.
- Hornak J, O'Doherty J, Bramham J, Rolls ET, Morris RG, Bullock PR et al. (2004) Reward related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *J Cogn Neurosci*, 16:463-478.
- Huang R, Wang K, Hu J (2016) Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 8:483.
- Işık Ü, Aydoğan Aşvar P, Aktepe E, Doğuç DK, Kılıç F, Büyükbayram Hİ (2020) Serum zonulin and claudin-5 levels in children with obsessive-compulsive disorder. *Nord J Psychiatry*, 74:346-351.
- Järbrink-Sehgal E, Andreasson A (2020) The gut microbiota and mental health in adults. *Curr Opin Neurobiol*, 62:102-114.
- Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK (2007) Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*, 1:56-66.
- Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y et al. (2015) Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*, 48:186-194.
- Kane L, Kinzel J (2018) The effects of probiotics on mood and emotion. *JAAPA*, 31:1-3.
- Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, ElAidy S, Deane J et al. (2016) Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*, 82:109-118.
- Khan MA, Shabbir F, Rajput TA (2017) Effect of gender and physical activity on internet addiction in medical students. *Pak J Med Sci*, 33:191-194.
- Kılıç, F, Işık Ü, Demirdaş A, Kumbul DD, Bozkurt M (2020) Serum zonulin and claudin-5 levels in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*, 266:37-42.
- Kim J, Hong H, Lee J, Hyun MH (2017) Effects of time perspective and self-control on procrastination and Internet addiction. *J Behav Addict*, 6:229-236.
- Kim SH, Baik SH, Park CS, Kim SJ, Choi SW, Kim SE (2011) Reduced striatal dopamine D2 receptors in people with Internet addiction. *Neuroreport*, 22:407-411.
- Koepp MJ, Gunn RN, Lawrence AD, Cunningham VJ, Dagher A, Jones T et al. (1998) Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature*, 393:266-268.
- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F (2016) From dietary fiber to host physiology: Short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell*, 165:1332-1345.
- Kosiewicz MM, Zirnheld AL, Alard P (2011) Gut microbiota, immunity, and disease: a complex relationship. *Front Microbiol*, 2:180.
- Lam JA, Murray ER, Yu KE, Ramsey M, Nguyen TT, Mishra J et al. (2021) Neurobiology of loneliness: a systematic review. *Neuropsychopharmacol*, 46:1873-1887.
- Leblhuber F, Egger M, Schuetz B, Fuchs D (2018) Commentary: effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci*, 10:54.
- Lee J, Sung MJ, Song SH, Lee YM, Lee JJ, Cho SM et al. (2018) Psychological factors associated with smartphone addiction in south korean adolescents. *J Early Adolesc*, 38:288-302.
- Lee JY, Shin KM, Cho SM, Shin YM (2014) Psychosocial risk factors associated with internet addiction in Korea. *Psychiatry Investig*, 11:380-386.
- Leonardo ED, Hen R (2008) Anxiety as a developmental disorder. *Neuropsychopharmacology*, 33:134-140.
- Levine S (1985) A definition of stress?. In *Animal Stress*, (eds GP Moberg):51-69, Springer, New York, NY.
- Li D, Ke Y, Zhan R, Liu C, Zhao M, Zeng A et al. (2018) Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice. *Aging Cell*, 49:e12768.
- Li Q, Tian M, Taxer J, Zheng Y, Wu H, Sun S, Liu X (2016) Problematic internet users' discounting behaviors reflect an inability to delay gratification, not risk taking. *Cyberpsychol Behav Soc Netw*, 19:172-178.
- Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X et al. (2015) Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 310:561-577.
- Lin CH, Chen CC, Chiang HL, Liou JM, Chang CM, Lu TP et al. (2019) Altered gut microbiota and inflammatory cytokine responses in patients with Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*, 16:129.
- Logan AC, Katzman M (2005) Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses*, 64:533-538.
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A et al. (2011) Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*, 105:755-764.
- Ming X, Chen N, Ray C, Brewer G, Kornitzer J, Steer RA (2018) A gut feeling: a hypothesis of the role of the microbiome in attention-deficit/hyperactivity disorders. *Child Neurol Open*, 5:1-6.
- Mittal VA, Ellman LM, Cannon TD (2008) Gene-environment interaction and covariation in schizophrenia: The role of obstetric complications. *Schizophr Bull*, 34:1083-1094.
- Mizunoya W, Ohnuki K, Baba K, Miyahara H, Shimizu N, Tabata K et al. (2013) Effect of dietary fat type on anxiety-like and depression-like behavior in mice. *Springerplus*, 2:165.
- Moelling K (2016) Nutrition and the microbiome. *Ann N Y Acad Sci*, 1372:3-8.
- Mumtaz F, Khan MI, Zubair M, Dehpour AR (2018) Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model-A comprehensive review. *Biomed Pharmacother*, 105:1205-1222.
- Myles IA (2014) Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutr j*, 13:61.
- Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlökken A, Wilson R et al. (2014) Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil*, 26:1155-1162.
- Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, McNamara J, Frazer A, Henry TR et al. (2006) VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 31:1345-1355.
- Neufeld KM, Kang N, Bienenstock J, Foster JA (2011) Reduced anxiety-

like behavior and central neurochemical change in germ-free mice. *Neurogastroenterol Motil*, 23:255-264.

Nishino R, Mikami K, Takahashi H, Tomonaga S, Furuse M, Hiramoto T et al. (2013) Commensal microbiota modulate murine behaviors in a strictly contamination-free environment confirmed by culture-based methods. *Neurogastroenterol Motil*, 25:521-528.

O'Mahony SM, Hyland NP, Dinan TG, Cryan JF (2011) Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology*, 214:71-88.

Oh WO (2003) Factors influencing internet addiction tendency among middle school students in Gyeong-buk area. *Taehan Kanho Hakhoe Chi*, 33:1135-1144.

Özdemir A, Büyüktuncer Demirel Z (2017) Beslenme ve mikrobiyotaya ilişkisi. *J Biotechnol and Strategic Health Res*, 1:25-33.

Pallanti S, Haznedar MM, Hollander E, LiCalzi EM, Bernardi S, Newmark R et al. (2010) Basal ganglia activity in pathological gambling: A fluorodeoxyglucose-positron emission tomography study. *Neuropsychobiology*, 62:132-138.

Panda S, El khader I, Casellas F, López Vivancos J, García Cors M, Santiago A et al. (2014) Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*, 9:54-76.

Park S (2014) Associations of physical activity with sleep satisfaction, perceived stress, and problematic internet use in Korean adolescents. *BMC Public Health*, 14:1143.

Paulus MP (2007) Decision-making dysfunctions in psychiatry-altered homeostatic processing? *Science*, 318:602-606.

Paulus MP, Angela JY (2012) Emotion and decision-making: affect-driven belief systems in anxiety and depression. *Trends Cogn Sci*, 16:476-483.

Paun A, Yau C, Danska JS (2016) Immune recognition and response to the intestinal microbiome in type 1 diabetes. *J Autoimmun*, 71:10-18.

Penders J, Thijs C, Vink C, Stelma FF, Snijders B, Kummeling I et al. (2006) Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy. *Pediatrics*, 118:511-521.

Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC (2015) Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clin Ther*, 37:984-995.

Pirbaglou M, Katz J, de Souza RJ, Stearns JC, Motamed M, Ritvo P (2016) Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutr Res*, 36:889-898.

Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G (2012) The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci*, 13:22-37.

Putignani L, Del Chierico F, Petrucca A, Vernocchi P, Dallapiccola B (2014) The human gut microbiota: A dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood. *Pediatr Res*, 76:2-10.

Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C et al. (2010) A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464:59-65.

Rieder R, Wisniewski PJ, Alderman BL, Campbell SC (2017) Microbes and mental health: A review. *Brain Behav Immun*, 66:9-17.

Rios AC, Maurya PK, Pedrini M, Zeni-Graiff M, Asevedo E, Mansur RB et al. (2017) Microbiota abnormalities and the therapeutic potential of probiotics in the treatment of mood disorders. *Rev Neurosci*, 28:739.

Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, Hansen LB, Ibrügger S, Mærkedahl RB et al. (2019) Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *Gut*, 68:83-93.

Rogers GB, Keating DJ, Young RL, Wong ML, Licinio J, Wesselingh S (2016)

From gut dysbiosis to altered brain function and mental illness: mechanisms and pathways. *Mol Psychiatry*, 21:738-748.

Roman P, Estevez AF, Miras A, Sanchez-abraca N, Canadas F, Vivas AB et al. (2018) A pilot randomized controlled trial to explore cognitive and emotional effects of probiotics in fibromyalgia. *Sci Rep*, 8:10965

Romijn AR, Rucklidge JJ, Kuijer RG, Frampton C (2017) A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of *Lactobacillus helveticus* and *Bifidobacterium longum* for the symptoms of depression. *Aust NZ J Psychiatry*, 51:810-821.

Salazar N, Arboreya S, Valdes L, Stanton C, Ross P, Ruiz L et al. (2014) The human intestinal microbiome at extreme ages of life. Dietary intervention as a way to counteract alterations. *Front Genet*, 5:406.

Saville BK, Gisbert A, Kopp J, Telesco C (2010) Internet addiction and delay discounting in college students. *Psychol Rec*, 60:273-286.

Savolainen I, Oksanen A, Kaakinen M, Sirola A, Paek H (2020) The Role of Perceived Loneliness in Youth Addictive Behaviors: Cross-National Survey Study. *JMIR Ment Health*, 7:e14035

Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, Jaeger M, Oosting M, Franzosa EA et al. (2016) Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity. *Cell*, 167:1125-1136.

Schnorr SL, Bachner HA (2016) Integrative therapies in anxiety treatment with special emphasis on the gut microbiome. *Yale J Biol Med*, 89:397-422.

Schroeder FA, Lin CL, Crusio WE, Akbarian S (2007) Antidepressant-like effects of the histone deacetylase inhibitor, sodium butyrate, in the mouse. *Biol Psychiatry*, 62:55-64.

Schultz W, Apicella P, Ljungberg T (1993) Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci*, 13:900-913.

Selye H (1936) A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature* 138: 32.

Seok JW, Lee KH, Sohn S, Sohn JH (2015) Neural substrates of risky decision making in individuals with Internet addiction. *Aust N Z J Psychiatry*, 49:923-932.

Sherwin E, Rea K, Dinan TG, Cryan JF (2016) A gut (microbiome) feeling about the brain. *Curr Opin Gastroenterol*. 32:96-102.

Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K et al. (2017) Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*, 15:73.

Sinha R (2009) Modeling stress and drug craving in the laboratory: Implications for addiction treatment development. *Addict Biol*, 14:84-98.

Skosnik PD, Cortes-Briones JA (2016) Targeting the ecology within: The role of the gut-brain axis and human microbiota in drug addiction. *Med Hypotheses*, 93:77-80.

Solis G, de Los Reyes-Gavilan CG, Fernández N, Margolles A, Gueimonde M (2010) Establishment and development of lactic acid bacteria and bifidobacteria microbiota in breast-milk and the infant gut. *Anaerobe*, 16:307-310.

Stahl SM (2015) Impulsivite, kompulsivite ve bağımlılık. In Stahl'ın Temel Psikofarmakolojisi Sinirbilimsel Temeli ve Pratik Uygulaması (Çev.Ed T. Alkan):537- 576. Ankara, Nobel.

Stasi C, Sadalla S, Milani S (2019) The relationship between the serotonin metabolism, gut-microbiota and the gut-brain axis. *Curr Drug Metab*, 20:646-655.

Steenbergen L, Sellaro R, van Hemert S, Bosch JA, Colzato LS (2015) A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain Behav Immun*, 48:258-264.

Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN et al. (2004) Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic pituitary adrenal system for stress response in mice. *J Physiol*, 558:263-275.

- Sullivan R, Wilson DA, Feldon J, Yee BK, Meyer U, Richter-Levin G et al. (2006) The International Society for Developmental Psychobiology annual meeting symposium: Impact of early life experiences on brain and behavioral development. *Dev Psychobiol*, 48:583-602.
- Sun DL, Chen ZJ, Ma N, Zhang XC, Fu XM, Zhang DR (2009) Decision-making and prepotent response inhibition functions in excessive internet users. *CNS Spectr*, 14:75-81.
- Tangney JP, Baumeister RF, Boone AL (2004) High self-control predicts good adjustment, better grades, and inter-personal success. *J Pers*, 72:271-324.
- Thomas V, Clark J, Dore J (2015) Fecal microbiota analysis: An overview of sample collection methods and sequencing strategies. *Future Microbiol*, 10:1485-1504.
- Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B et al. (2013) Consumption of a fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 144, 1394-1401.
- Vogt NM, Romano KA, Darst BF, Engelman CD, Johnson SC, Carlsson CM et al. (2018) The gut microbiota-derived metabolite trimethylamine N-oxide is elevated in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*, 10:124.
- Volkow ND, Wang GJ, Telang F, Fowler JS, Thanos PK, Logan J et al. (2008) Low dopamine striatal D2 receptors are associated with prefrontal metabolism in obese subjects: possible ontributing factors. *Neuroimage*, 42:1537-1543.
- Vythilingam M, Blair KS, McCaffrey D, Scaramozza M, Jones M, Nakic M et al. (2007) Biased emotional attention in post-traumatic stress disorder: a help as well as a hindrance? *Psychol Med*, 37:1445-1455.
- Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X et al. (2011) Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J*, 5:220-230.
- Wampach L, Heintz-Buschart A, Fritz JV, Ramiro-Garcia J, Habier J, Herold M et al. (2018) Birthmode is associated with earliest strain-conferred gut microbiome functions and immunostimulatory potential. *Nat Commun*, 9:5091.
- Wang GJ, Volkow ND, Logan J, Pappas NR, Wong CT, Zhu W et al. (2001) Brain dopamine and obesity. *Lancet*, 357:354-357.
- Ward A, Mann T (2000) Don't mind if I do: Disinhibited eating under cognitive load. *J Pers Soc Psychol*, 78:753.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA et al. (2011) Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, 334:105-108.
- Xu Z, Knight R (2015) Dietary effects on human gut microbiome diversity. *Br J Nutr*, 113:1-5.
- Yazıcı K, Yazıcı AE (2010) Dürtüselliğin nöroanatmik ve nörokimyasal temelleri. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 2:254-280.
- Young KS, Rodgers R (1998) The relationship between depression and internet addiction. *Cyberpsychol Behav*, 1:25-28.
- Zalar B, Haslberger A, Peterlin B (2018) The role of microbiota in depression: A brief review. *Psychiatr Danub*, 30:136-141.
- Zaura E, Brandt BW, Teixeira de Mattos MJ, Buijs MJ, Caspers MP, Rashid MU et al. (2015) Same exposure but two radically different responses to antibiotics: Resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces. *M Bio*, 6:1693-1715.
- Zhang GQ, Yang JX, Zhang YQ, Liang X, Hu M, Fan J (2014) Altered neurotransmitter levels with post-traumatic stress disorder. *Turk Neurosurg*, 24:844-848.
- Zhang MX, Wu AMS (2020) Effects of smartphone addiction on sleep quality among Chinese university students: The mediating role of self-regulation and bedtime procrastination. *Addict Behav*, 111:106552.