

Bağırsak Beyin Eksenini: Psikiyatrik Bozukluklarda Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü

Gut-Brain Axis: The Role of Gut Microbiota in Psychiatric Disorders

Alper Evrensel, Mehmet Emin Ceylan

Özet

Bağırsak mikrobiyotası beyin ve bağırsak arasında karşılıklı bir ilişki oluşturarak insan sağlığı üzerinde temel ve önemli bir rol oynar. Obesite, diyabet gibi metabolik hastalıklar ve şizofreni, otizm, anksiyete, depresyon gibi neuropsikiyatrik bozukluklarla bağırsak mikrobiyotası arasında bağlantı olduğuna ilişkin güçlü kanıtlar vardır. Yeni araştırmalar gastrointestinal sistemde yaşayan dost, zararlı ve probiyotik mikroorganizmaların bağışıklık sistemini, nöral yollar ve peşi sıra merkezi sinir sistemini uyardığını ortaya koymaktadır. Bu mikroorganizmalar bağırsak beyin ekseninde rol oynayan gama-aminobutirik asit ve serotonin gibi nöroaktif maddeleri üretmektedir. Preklinik hayvan deneyleri bazı probiyotik bakterilerin anksiyolitik ve antidepresan etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu makalede bağırsak mikrobiyotasının beyin, davranış ve psikiyatrik bozukluklar üzerine etkisi gözden geçirilmiştir.

Ahahtar sözcükler: Bağırsak-beyin eksenini, mikrobiyota, psikiyatrik bozukluklar.

Abstract

Gut microbiota is essential to human health, playing a major and important role in the bidirectional communication between the gut and the brain. There is significant evidence linking gut microbiota and metabolic disorders such as obesity, diabetes and neuropsychiatric disorders such as schizophrenia, autism, anxiety, depression. New studies show microbiota can activate immune system, neural pathways and central nervous system signaling systems, including commensal, probiotic and pathogenic microorganisms in the gastrointestinal tract. This microorganisms are capable of producing and delivering neuroactive substances such as gamma-aminobutyric acid and serotonin, which act on the gut-brain axis. Preclinical evaluation in rodents suggests that certain probiotics possess antidepressant or anxiolytic activity. Effects may be mediated via the vagus nerve, spinal cord, immune system or neuroendocrine systems. Here we review recent literature that examines the impact of gut microbiota on the brain, behavior and psychiatric disorders.

Key words: Gut-brain axis, microbiota, psychiatric disorders.

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ bağışıklık sistemi, beyin gelişimi ve davranış üzerine etkisi son yıllarda ilgi odağı olmuştur. Mikrobiyota ile ilgili yayınlanmış 4000'i aşkın makalenin %90'dan fazlası son 5 yıla aittir (Khanna ve Tosh 2014). Bağırsaklarda

yaşayan mikroorganizmaların bağırsak epitel ve bağırsıklık sistemi hücreleri ile iletişim içinde olduğu, bu iletişim sayesinde başta otoimmün hastalıklar olmak üzere nöropsikiyatrik ve metabolik pek çok bozukluğun oluşmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Klinik gözlemler ve hayvan deneyleri beyin ile bağırsak arasında güçlü bir bağlantı olduğu yönünde çok sayıda kanıt ortaya koymuştur. Bu bağlantı intrauterin dönemde kurulup yaşam boyu etkisini sürdürmektedir (Borre ve ark. 2014).

Mikrobiyom terimi vücutta yaşayan bütün mikroorganizmalar ve onların genetik materyalini, mikrobiyota terimi ise vücudun farklı ekosistemlerinde bulunan mikroorganizma popülasyonlarını ifade etmek için (örneğin barsak mikrobiyotası, cilt mikrobiyotası) kullanılmaktadır (Khanna ve Tosh 2014). Bağırsaklarda 1014 (100 trilyon) mikroorganizma vardır. Bu sayı toplam insan hücresinden 10 kat fazladır. Ayrıca bu mikroorganizmalar insan genomundan 150 kat fazla gen içermektedir (de Vos ve de Vos 2012, Lozupone ve ark. 2012).

İnsan Genom Projesine benzer şekilde İnsan Mikrobiyom Projesi (İMP, Human Microbiome Project) adı altında bir çalışma yürütülmektedir (Jumpstart Consortium Human Microbiome Project Data Generation Working Group 2012). Bu projenin amacı çeşitli anatomik bölgelerdeki mikrobiyotaları ve mikrobiyom çeşitliliğini anlamak, mikroorganizmaların hastalık ve sağlıktaki rollerini belirlemektir. İMP, NIH (National Institutes of Health) desteğiyle yürütülmektedir ve 2014'de 1 milyon dolarından fazla kaynak aktarılmıştır (Reardon 2014).

Antimikrobiyal tedaviler, aşılama, dezanfektan temizlik ürünlerinin yoğun şekilde tüketimi ve diyet değişiklikleri gibi modern yaşamdaki gelişmeler mikrobiyom üzerinde derin ve kalıcı etkiler meydana getirmektedir (Flint 2012). Barsak mikrobiyotasındaki değişiklikler Clostridium difficile enfeksiyonu (Brandt 2013), irritabl barsak sendromu (İBS) (O'Mahony ve ark. 2005), patojen kolonizasyonu (örneğin vankomisine dirençli enterokok) (Tosh ve McDonald 2012), otoimmün ve allerjik hastalıklar (Martinez ve ark. 2013), obesite ve metabolik bozukluklar (Backhed ve ark. 2007), otizm gibi nöropsikiyatrik bozukluklara (Hornig 2013) neden olmaktadır. Nöroaktif özellikleri olan bakteriyel proteinler (p-cresol ve 4-metilfenol) barsak epitel duvarının bütünlüğünün bozulmasıyla sistemik dolaşıma girebilmektedir (Hornig 2013).

Ülkemizde bağırsak-beyin eksenini ile ilgili az sayıda yayın bulunmaktadır. Bu yayınlar ise gastroenteroloji literatürüne aittir. Bundan dolayı bu gözden geçirme ile bağırsak-beyin aksının fizyopatolojik mekanizmalarını açıklamak, bağırsak mikrobiyotasının nöropsikiyatrik bozukluklar üzerindeki etkisini ortaya koymak, nöropsikiyatristerin bu alandaki son bilimsel gelişmelerden haberdar olmasını sağlamak amaçlanmıştır.

Hijyen Hipotezi ve “Eski Dostlar”

Hijyen hipotezi 1989 yılında ortaya atılmıştır. Bu hipoteze göre yirminci yüzyılda, özellikle çocukluk yıllarında mikroorganizmalarla temasın azalması, doğadan uzak kalınması ve insan nüfusunun büyük ölçüde şehirlerde yerleşmeye başlaması allerjik hastalıkların görülme sıklığının artmasına neden olmaktadır (Strachan 1989). Rook ve arkadaşları bu öneriyi biraz daha genişleterek “eski dostlar” hipotezini ortaya atmıştır (2003). Bu hipoteze göre homo sapiens, binlerce yıldır vücudundaki dost mikroorganizmalarla birlikte ve etkileşim halinde evrimleşmektedir. Özellikle bağırsakta yaşayan mikroorganizmaların ürettikleri metabolitler ve hatta genetik materyaller insan sistemik dolaşımına katılmakta, epigenomik mekanizmalarla inaktif genlerin aktive olmasına,

böylelikle sağlıklılığın sürmesine, bir takım hastalıkların oluşmasına ve evrime neden olmaktadır (Rook 2010, Rook ve ark. 2015).

Diyet değişiklikleri ve daha hijyenik bir çevrede büyümenin etkileri gelişmiş ve zenginleşmiş ülkelerde belirgin şekilde görülmektedir. Bu ülkelerde allerjik hastalıklar ve otizm insidansı artmaktadır (Hornig 2013). Hijyen ya da eski dostlar hipotezi ise bu durumu açıklamak için akla yatkın bir görüştür.

Bağırsak Mikrobiyotası

İnsan bağırsaklarında ağırlıklı olarak firmicutes, bacteroidetes, actinobacteria ve proteobacteria bakteri aileleri yaşamaktadır (Khanna ve Tosh 2014). Bununla birlikte insan bağırsak mikrobiyotası 1000'den fazla tür ve 7000'den fazla alttür içermektedir (Lopezone 2012). Bağırsak bakterileri insan organ sistemleri için aktif metabolitler üretebilmektedir. Örneğin lactobacillus ve bifidobacterialar monosodyum glutamattan gama-amino butirik asit (GABA) sentezleyebilmektedir (Barret ve ark. 2012). Eschecichia, bacillus ve sacromicesler norepinefrin, candida, streptococ, eschecichia ve enterococlar serotonin üretirken bacillus ve serracialar dopamin üretmektedir (Lyte 2011). Bifidobacterium infantis'in oral yoldan verildiği ratlarda plazma triptofan düzeylerinde artış görülmüştür (Desbonnet ve ark. 2008). Lactobacillus acidophilus beyin sapındaki kanabinoid reseptörlerinin ekspresyonunu arttırmaktadır (Muccioli ve ark. 2010). Diğer yönden mikropsuz (germ free, GF) farelerde plazma serotonin düzeyleri yüksek bulunmuştur (Collins 2009).

Bağırsak mikrobiyota çeşitliliği diyet, ilaç ve stres etkisi altında değişebilmektedir. Kemirgenlerde 21 günlük olanzapin uygulamasından sonra protobacteria ve actinobacteria düzeylerinde azalma ve firmicutes düzeylerinde artma saptanmıştır (Davey ve ark. 2013). Anneden ayrılma yoluyla sağlanan prenatal stres, rhesus maymunlarında bifidobakter ve laktobasillerin düzeylerinde düşüşe neden olarak mikrobiyotayı değiştirmektedir (Bailey ve Coe 1999). Ratlarda anneden ayrılmanın henüz üçüncü günde bile fekal lactobacillus düzeylerinde düşüşe neden olduğu ve mikrobiyata üzerinde etkisinin uzun süre devam ettiği gösterilmiştir (O'Mahony ve ark. 2009).

Mikrobiyota ve İmmunité

Bağırsak mikrobiyotasının doğuştan ve kazanılmış immün işlevler üzerinde kritik rol oynadığı gösterilmiştir. (Backhed ve ark. 2007, Round ve ark. 2010). Science dergisinde yayınlanan bir makaleye göre perinatal dönemde oluşan mikrobiyota çeşitliliği naturel killer T lenfositler üzerinde ömür boyu devam eden bir etki meydana getirebilmektedir (Olszak ve ark. 2012). Mikrobiyota ve barsak mukozası arasındaki etkileşim, IL (interlökin)-8 ve IL-1 gibi proinflamatuvar, IL-10 ve TGF-B (transforming growth factor B) gibi çeşitli sitokin ve kemokinlerin üretimini düzenlemektedir (Neish 2009).

Bağırsaklarda yaşayan bakteriler insan hücreleriyle etkileşim halindedir (Dinan ve Quigley 2011). Bu etkileşim PRR (pattern recognition receptor)'lerden biri olan TLR (toll-like receptor)'ler ile olmaktadır (Carvalho ve ark. 2012, Lucas ve Maes 2013). Bağışıklık sisteminde TLR'lerin 10 tipi tanımlanmıştır (Takeuchi ve Akira 2010). Bu reseptörler sitokin üretim yolğunun ilk basamağıdır ve nöronlarda yaygın şekilde bulunmaktadır (McKernan ve ark. 2011, McCusker ve Kelley 2013).

İnterferon alfa gibi inflamatuvar sitokinlerin depresyona yol açtığı ve antidepresan ilaçlarla engellenebildiği bilinmektedir (Udina ve ark. 2012, McNutt ve ark. 2012). Antidepresanların monoaminler üzerine etkisine ek olarak güçlü immunoregulator sitokin IL-10 üzerinden inflamasyonu baskılayarak da antidepresan etki oluşturduğu düşünülmektedir (Maes ve ark. 2005). İlginç şekilde probiyotikler de IL-10 düzeylerini arttırmaktadır (Levkovich 2013). GF fareye oral yoldan kommensal bakteri verince IL-10 sentezi ve düzeyinde artış görülmüştür (Macpherson ve Uhr 2002). Lactobacillus GG'nin verildiği deney hayvanları ve yavrularında plazma IL-10 düzeylerinde artış saptanmıştır (Kopp ve ark. 2008). Yenidoğanın gelişimi sırasında mikrobiyotada meydana gelen ani değişimlerin uzun vadeli sonuçları olabilir (Costello 2012).

Sızdıran Bağırsak Hipotezi

Bağırsak epitelı vücuttaki en geniş mukozal yüzeydir. Sağlıklı durumda intestinal epiteldeki sıkı bağlantı (tight junction) proteinleri (okludin, adezyon molekülü ve zonula okludens) ile mukus tabakası, bakteriler ve yabancı antijenler için fiziksel bir bariyer oluşturur (Borre ve ark. 2014). Mikrobiyota değişimiyle bağırsak epitel duvarında mikro hasarların meydana gelmesi ve bağırsak epitel geçirgenliğinin (permeabilite) artmasıyla mikroorganizmaların ürettiği zararlı maddeler sistemik dolaşıma karışmaktadır (Hornig 2013). Patojenik antijenlerin dolaşıma karışması ile immun yanıt oluşabilir (Fetissov ve Dechelotte 2011). Kemirgen çalışmalarında gösterilmiştir ki barsak permeabilitesindeki bozulma ile bakteri kaynaklı lipopolisakkaritlerin sistemik kan dolaşımına geçmesi TLR4 ve diğer TLR'lerin stimülasyonu ile inflamatuvar sitokinlerin üretimi artmaktadır (Ait-Belgnaoui ve ark. 2012).

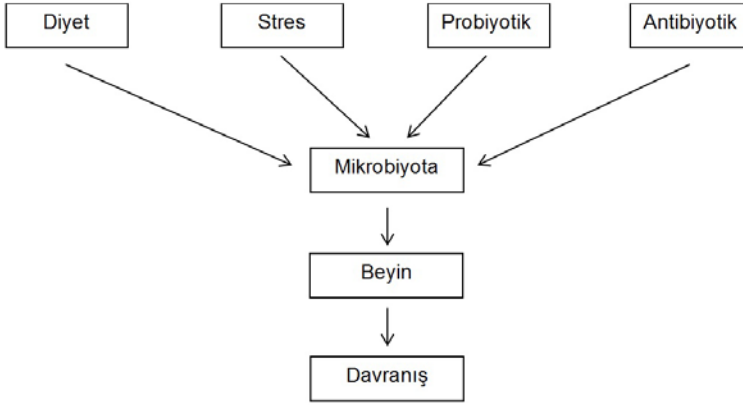
Mikrobiyota ile immun sistem arasındaki ilişki bununla sınırlı değildir. İmmun sistemin bağırsaklardaki temel hücrelerinden biri olan subepitelyal dendritik hücreler dendritlerini epitel hücreleri arasından barsak lümeni içine uzatırlar ve lümendeki bakterileri ve onların metabolitlerini toplarlar. Bu maddeler eksozom adı verilen lipoprotein veziküller içinde taşınır. Eksozomlar içinde proteinler, nükleik asitler, şekerler ve lipitler vardır. Bu içerik lenf nodlarında dendritik hücrelerden T hücrelerine aktarılır. Eksozomlar lenf ve kan yoluyla sistemik dolaşıma katılırlar ve kan beyin bariyerini aşarak beyne geçebilirler. Bu durum nöronların membran elektriksel düzeninde değişiklikler yapar (Smythies ve Smythies 2014).

Bağırsak Mikrobiyotasının Beyin İşlevleri Üzerindeki Rolü

Gastrointestinal sistem (GİS) en büyük immun organdır. GİS ile ilgili ürünler nöropatojenik olabilir. (Severance ve ark. 2014) Mikrobiyotanın merkezi sinir sistemi üzerine etkisinin potansiyel mekanizmaları şu şekilde özetlenmiştir: mikrobiyal içerikteki değişiklikler (Collins ve Bercik 2009), immun uyarılma, nöral yollar (nervus vagus aracılığıyla), triptofan metabolizması (O'Mahony ve ark. 2015), bağırsak hormonal cevabı (Wren ve Bloom 2007), bakteriyel metabolitler. (Borre ve ark. 2014).

Karbonhidrat ağırlıklı diyetlerin fermantasyonu sonucu kısa zincirli yağ asitleri oluşmaktadır ve sistemik dolaşıma karışarak beyin işlevlerini etkilemektedir (Macfarlane ve Macfarlane 2003, Macfabe ve ark. 2012, Kimura ve ark. 2013.). Nervus vagus ise beyin ile mide ve bağırsaklar arasında geniş bir otonom gibi doğrudan bağ kurmaktadır. Bağırsaklardaki hormonal, sinirsel ve ilginç şekilde bakteriyel değişim nervus vagus

üzerinden beyne iletilmektedir (Wang ve ark. 2002, Borovikova ve ark. 2000, Perez-Burgos ve ark. 2013). Barsak mikrobiyotası BDNF (beyin kaynaklı nörotrofik faktör), siniptofizin, PSD-95 gibi pek çok nörotrofin ve protein salgılayarak beyin gelişimi ve plastisitesi üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (Diaz Heijtz ve ark. 2011, Douglas-Escobar 2013). Dış etkenler, mikrobiyota ve beyin arasındaki ilişki Şekil.1'de gösterilmiştir.



Şekil.1. Dış Etkenler, Mikrobiyota ve Beyin Arasındaki İlişki

Şizofreni

Şizofrenide bağışıklık sistemi sorunları üzerine çok sayıda araştırma yapılmıştır. Şizofrenlerde romatoid artrit görülme oranı düşük bulunmuştur (Severance 2014) İnflamatuvar sitokin interlökin-1 (IL-1) reseptör antagonisti şizofrenlerde yüksektir ve bunun hastayı romatoid artrit koruduğu düşünülmektedir (Potvin ve ark. 2008).

Şizofrenlerde anti gliadin antikorların ve gluten hassasiyetinin artmış olduğu gösterilmiştir (Cascella ve ark. 2011, Jin ve ark. 2012). Nonçölyak gluten hassasiyeti ile otizm ve şizofreni gibi hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Catassi ve ark. 2013). Şizofrenlerde casein antikorları da artmıştır. Casein IgG antikor yüksekliğinin şizofreni için yordayıcı olabileceği ve şizofreni riskini %18 arttırdığı belirtilmiştir (Niebuhr 2011).

GF farelerde BDNF ve NMDA (N-metil D-aspartat) 2a üretiminde azalma olduğu saptanmıştır (Sudo ve ark. 2004). Beyin plastisitesinin uyarılması için BDNF ve NMDA reseptörlerinin uygun ekspresyonunu sağlayacak normal mikrobiyom gelişimi gereklidir. Mikrobiyotanın değişmesi şizofrenideki NMDA işlev bozukluğuna neden olabilir (Nemani ve ark. 2015). Gastrointestinal sistemden sistemik dolaşıma sızan antijenlerle oluşan immun yanıt şizofreni patogeneğinde rol alabilir. Çok sayıda araştırma şizofreni patogeneğinde proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla nöroinflamasyona işaret etmektedir (Na ve ark. 2014).

İkinci kuşak bir tetrasiklin olan minosiklin'in ratlarda antipsikotik benzer etkiler meydana getirdiği (Dokuyucu ve ark. 2014), şizofreninin ek tedavisinde (Jhamnani ve

ark. 2013, Khodaie-Ardakani ve ark. 2014, Liu ve ark. 2014) ve tedaviye dirençli şizofrenide özellikle negatif belirtiler üzerinde (Qurashi ve ark. 2014) etkin olduğu gösterilmiştir. Bir antibiyotikğin şizofrenideki olumlu etkisi çok ilginç bir bulgudur. Şizofrenide probiyotiklerin etkinliğine ilişkin araştırma bulunmamaktadır. Çalışmalarda daha çok şizofreniye eşlik eden metabolik sendrom üzerine yoğunlaşmıştır (Nemani 2015).

Mikrobiyotanın şizofreni üzerine etkisi sadece bir klinik çalışmada incelenmiştir. Serolojik immun markırların şizofrenler, bipolar hastalar ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığı bu çalışmada sistemik dolaşıma katılan mikrobiyal ürünlerin şizofrenlerde immun dengesizlikler yaptığı saptanmıştır (Severance ve ark. 2013).

Anksiyete ve Depresyon

Mikrobiyota ve anksiyete/depresyon arasındaki ilişki daha çok hayvan deneylerinde incelenmiştir. *Campylobacter jejuni*'nin subklinik dozlarda oral yoldan verildiği farelerde immun cevap olmaksızın anksiyete benzeri davranışa yol açtığı gösterilmiştir (Lyte ve ark. 1998). Glukozla beslenmiş (GF) farelerde deneysel olarak yükseltilmiş hipotalamopitüiter adrenal (HPA) eksen cevabı ve depresyon, sadece tek bir bakterinin, *bifidobacterium infantis*'in verilmesiyle geriye döndürülebilmektedir (Desbonnet ve ark. 2010). *Bifidobacterium infantis* yenidoğan barsağında ve probiyotik ilaçlarda baskın şekilde bulunmaktadır. Antidepresan etki göstermesi nedeniyle bu bakteri "psikobiyotik" olarak tanımlanmıştır (Dinan ve ark. 2013).

Burada Desbonnet ve arkadaşlarının çalışmasını ayrıntılı şekilde ele almakta fayda görülmüştür. Anneden ayrılmış rat yavruları iki gruba ayrılarak *Bifidobacterium infantis* ve sitalopram (30 mg/kg dozunda içme suyuna karıştırılarak) ile tedavi edilmiştir. Plazma sitokin düzeyleri, beyindeki monoamin düzeyleri ile santral ve periferik HPA hormon düzeyleri saptanmış ve depresif davranışlar zorlu yüzme testi ile ölçülmüştür. Anneden ayrılma, zorlu yüzme testinde yüzmenin azalması ve hareketsizlik davranışında artma, beyinde norepinefrin azalması, periferik proinflatuar IL-6 salınımında artma ve amigdalada corticotropin releasing factor mRNA düzeylerinde artmaya neden olmuştur. Probiyotik tedavi, davranış sorunlarının geriye dönmesine, immun cevabın ve beyindeki norepinefrin düzeylerinin normalleşmesine neden olmuştur. Bu deney sonunda *Bifidobacterium infantis*'in nöral işlemlerde rahatlamaya neden olduğu ifade edilmiştir (Desbonnet ve ark. 2010).

Farelerde mikrobiyota ve anksiyete ile ilişkili davranışlar arasındaki bağlantı birçok çalışmayla gösterilmiştir (Neufeld ve ark. 2011, Heijtz ve ark. 2011, Clarke ve ark. 2013). Bir deneyde 14 gün *Lactobacillus helveticus* ve *Bifidobacteria longum* verilen ratlar anksiyete testlerinde düşük puan almıştır (Messaoudi ve ark. 2011a). Aynı ekibin sağlıklı gönüllüler üzerinde yaptığı çift kör plasebo kontrollü ve randomize paralel gruplu çalışmada ise denekler 30 gün boyunca *L.helveticus* R0052 ve *B.longum* ya da plasebo almıştır. Psikiyatrik parametreler testerle (Hopkins symptom checklist, hospital anxiety and depression scale, the perceived stress scale ve coping checklist) değerlendirilmiştir. Her gün düzenli şekilde probiyotik kullanan deneklerde psikolojik stres düzeylerinin gerilediği, idrar serbest kortizol seviyesinin düştüğü tespit edilmiştir (Messaoudi ve ark. 2011b).

Başka bir deneyde 28 gün *Lactobacillus rhamnosus* verilen farelerde hem anksiyete hem depresyon puanlarında düşüş saptanmıştır (Bravo ve ark. 2011). En çarpıcı sonuçlar ise şu deneyle saptanmıştır; yüksek yağlı diyetle elde edilen anksiyete benzeri davranışlar

niş 21 gün *Lactobacillus helveticus* verilmesiyle önlenirken IL-10 yoksunu farelerde aynı uygulama yapıldığında anksiyetede değişiklik elde edilememiştir. Bu bulgu bağırsak beyin aksında immun düzenlemenin rolünü ortaya koymuştur (Ohland ve ark. 2013). *Lactobacillus farciminis* verilmesinin farelerde strese HPA eksen cevabını (plazma adrenokortikotropin hormon (ACTH), kortikosteroid düzeyi, kortikotropin salgılayıcı hormon (CRH) düzeylerini) düşürdüğü görülmüştür (Ait-Belgnaoui ve ark. 2012).

Klinik çalışmalarda bacterioides ailesi depresyonla ilişkili bulunmuştur (Naseribafrouei ve ark. 2014). Serum IgM ve IgA karşıtı lipopolisakarit düzeylerinde artış saptanmıştır (Maes ve ark. 2012). Sağlıklı bireylerde probiyotik bakterilerle fermante edilmiş sütler duygusal merkezler üzerine olumlu etki etmektedir. Tillisch ve arkadaşlarının çalışması probiyotikler ile sağlıklı beyin işlevleri arasındaki ilişkinin fMRG (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) kullanılarak incelendiği tek çalışmadır (2013). Berk ve arkadaşları depresyonda kronik, düşük düzeyli bir inflamatuvar durumun bulunduğunu, bunun da bağırsak permeabilite bozukluğu ile ilişkili olabileceğini belirtmiştir (2013). Sağlıksız beslenme ve depresyon arasındaki anahtar rolün mikrobiyota olduğu düşünülmektedir (Dash ve ark. 2015).

Otizm Spektrum Bozukluğu

Prenatal valproik asit uygulamasıyla otistik davranışlar sergiler hâle getirilmiş farelerde nöroinflamatuvar markırların arttığı saptanmıştır (de Theije ve ark. 2014a, de Theije ve ark. 2014b). Bu otistik davranışlar, *bacteroides fragilis* ile tedavi edilmiştir. Bağırsak permeabilite bozuklukları, tight junction ekspresyonu ve sitokin üretimi sayesinde bakteri tarafından tamir edilmiştir. Otistik farelerde bir bakteri metaboliti olan 4-etilfenilsülfat düzeyi serumda yüksek saptanmıştır. Bu maddenin normal farelere verilmesiyle otistik davranışların ortaya çıktığı gözlenmiştir (Hsiao ve ark. 2013). Bu olağanüstü deney ve elde edilen çarpıcı sonuç Nature dergisinde önemli bir gelişme olarak bilim dünyasına duyurulmuştur (Reardon 2014). Otistik çocuklarda bifidobakter türlerinde düşüklük, *lactobacillus* türlerinde yükseklik (Adams 2011) ve ayrıca *bacteroides* türlerinde de yükseklik (Finegold 2010) saptanmıştır. Yüksek karbonhidratlı beslenme sonucunda bağırsaklarda kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin arttığı ve bunların sistemik dolaşıma karışmasıyla otistik davranışlara neden olduğu yönünde görüşler de vardır (Macfabe 2012)

İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS)

İBS'de çok sayıda araştırma probiyotiklerin faydalı etkilerini ortaya koymuştur. Paralel gruplu plasebo kontrollü bir çalışmada *Bifidobacterium infantis* gastrointestinal belirtilerde belirgin iyileşme ortaya koyduğu gösterilmiştir (O'Mahony ve ark. 2005). Bu tedavi etkisi proinflamatuvar sitokinlerin azalmasıyla açıklanmıştır.

Bilişsel İşlev Bozuklukları

Fare deneylerinde beslenme tarzı değişikliklerinin bağırsak mikrobiyotası çeşitliliğinde farklılaşmaya yol açarak öğrenme ve hafıza işlevlerini etkilediği gösterilmiştir (Li ve ark. 2009, Kang ve ark. 2014). Bilişsel işlev bozukluklarının doğrudan mı yoksa anksiyeteye neden olarak mı ortaya çıktığı bilinmemektedir.

Alkol Bağımlılığı

Alkol, bağırsak mukoza duvarını zayıflatarak bakteri kaynaklı lipopolisakkarit ve peptidoglikanların sistemik dolaşıma karışmasını kolaylaştırmaktadır. Bu maddeler periferik kandaki mononükleer hücrelerde yer alan TLR-4 ve TLR-2 reseptörlerine tutunarak proinflatuar sitokinlerin (IL-1beta, IL-8 ve IL-18) salgılanmasına neden olmaktadır. Mikrobiyota ve alkol bağımlılığı üzerine az sayıda araştırma yapılmıştır. Leclercq ve arkadaşlarının yaptığı ilk çalışmada 63 alkol bağımlısı incelenmiştir. Kronik alkol tüketiminin inflammatuar süreçleri aktive ederek IL düzeylerini arttırdığı saptanmıştır. Bu IL düzeyleri ile alkol tüketimi ve alkol aşerme düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır (2014a) Aynı ekip ikinci çalışmasında alkol bağımlılığında bağırsak geçirgenliğinin rolünü araştırmıştır. Barsak geçirgenliği alkol bağımlılığının şiddeti ile orantılı bulunmuştur (Leclercq ve ark. 2014b).

Obesite ve Metabolik Bozukluklar

Muccioli ve arkadaşları, bağırsak mikrobiyotasının beyin sapındaki kannabinoid reseptörleriyle etkileşimi olduğunu, özellikle *Lactobacillus acidophilus*'ün kannabinoid reseptörlerinin üretimini uyardığını ve böylelikle bu bakterinin obesite ile ilişkisinin olabileceğini öne sürmüştür (2010). Bir fare deneyinde yüksek yağlı diyet alan farelerden gaita alınarak normal diyet uygulanan farelerin bağırsaklarına nakledilmiştir (fokal mikrobiyota transplantasyonu, FMT). Normal diyetle beslenen farelerin bağırsak duvarı devamlılığında bozulma, dolaşımdaki endotoksinlerde artma, TLR-2 ve TLR-4 düzeylerinde artma, nöroinflamasyonda artma, serebrovasküler homeostaziste bozulma ve davranış değişiklikleri saptanmıştır. Obez tip barsak mikrobiyotasının daha obezite oluşmadan immünolojik ve davranışsal değişikliklere neden olması ilginç bir bulgudur (Bruce-Keller ve ark. 2015).

Morgan ve arkadaşlarının çalışmasında sadece yüksek yağlı diyet ve yüksek yağlı diyetle ek olarak 50 mg/kg oranında olanzapin ilave edilmiş diyetle beslenen iki grup GF fare 7 hafta boyunca izlenmiştir. Yedi hafta sonunda iki grup arasında kilo alımı açısından fark tespit edilmemiştir. Farelerde olanzapine bağlı kilo alımı olabilmesi için bağırsak mikrobiyotasının olması gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca uygulama öncesi, sırası ve sonrasında yapılan feçes mikrobiyotası analizlerine göre olanzapinin bakteri florasını obesojenik şekilde değiştirdiği saptanmıştır. Deneyin belki de en ilginç bulgusu ise olanzapinin yerleşik bakteri florası üzerinde antimikrobiyal (antibiyotik) etki yaptığının belirlenmiş olmasıdır (Morgan ve ark. 2014).

Bağırsak Mikrobiyotası Düzenlemesiyle Tedavi

Mikrobiyota ve probiyotik tedaviler üzerine son yıllarda ilgi artışı olsa da depresyonda ilk probiyotik tedavi 1910'da uygulanmıştır (Phillips 1910). Prebiyotik, bir barsak mikroorganizmasının diğerine göre daha fazla gelişmesini teşvik etmek, probiyotik ise özel bir mikroorganizmayı oral ya da rektal yoldan almak olarak tanımlanmaktadır (Khanna ve Tosh 2014). ABD'de yıllık 1 milyar dolarlık reçetesiz probiyotik pazarı olduğu tahmin edilmektedir (Vanderhoof ve Young 2008). Aktif kömür, yüksek doz ilaç alımları sonrası oluşan zehirlenmenin tedavisinde kullanılmaktadır. Toksinlere bağlanarak bağırsaklardan emilimini engellemektedir. Diyare, hazımsızlık ve şişkinlik yakınmaları-

nın azaltılmasında tablet ve kapsülleri kullanılmaktadır. Mikrobiyotanın salgıladığı toksinlere bağlanarak GİS'in rahatlamasına yardımcı olmaktadır (Fond ve ark. 2014).

FMT *Clostridium difficile* enfeksiyonu, İBS ve enflamatuvar bağırsak hastalıkları (ülseratif kolit ve crohn hastalığı) tedavisinde eskiden beri başarıyla uygulanmaktadır (Brandt 2013). Kardiyometabolik ve otoimmün bozuklukların tedavisindeki etkinliği üzerine son zamanlarda çalışmalar artmıştır (Smits ve ark. 2013, Rook ve ark. 2014). İdeal olan yaklaşım ise FMT'na gerek kalmadan mikrobiyotayı probiyotiklerle restore etmek olmalıdır.

Sonuç

Bağırsak mikrobiyotası ve bakterilerin insan sağlığı üzerine etkileri önümüzdeki on yıl nörobilimde ilgi odağı olacak gibi görünmektedir. Psikiyatrik bozuklukların tedavisinde mikroorganizmaları “psikomikrobiyotik” adıyla yeni bir ilaç grubu olarak sunan yazarlar da bulunmaktadır (Fond ve ark. 2014). Bağırsak beyin aksı belki de nöropsikiyatrik bozuklukların tam olarak anlaşılmasını ve tedavi edilmesini sağlayacak bir kayıp halkadır.

Kaynaklar

- Adams JB, Johansen LJ, Powell LD, Quig D, Rubin RA (2011) Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism—comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterol*, 11:22.
- Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, Chaumaz G, Eutamene H, Ferrier L et al. (2012) Prevention of gut leakiness by intestinal microbiota modulation leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 37:1885-1895.
- Backhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI (2007) Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104:979-984.
- Bailey MT, Coe CL (1999) Maternal separation disrupts the integrity of the intestinal microflora in infant rhesus monkeys. *Dev Psychobiol*, 35:146-155.
- Barrett E, Ross RP, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C (2012) γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*, 113:411-417.
- Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Maylan S et al. (2013) So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*, 11:200.
- Borre YE, O'keeffe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF (2014) Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med*, 20:509-518.
- Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR et al. (2000) Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405, 458-462
- Brandt LJ (2013) American Journal of Gastroenterology Lecture: intestinal microbiota and the role of fecal microbiota transplant (FMT) in treatment of *C. difficile* Infection. *Am J Gastroenterol*, 108:177-185.
- 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 USA*, 108:16050-16055.
- Bruce-Keller AJ, Salbaum JM, Luo M, Blanchard E, Taylor CM, Welsh DA et al. (2015). Obese-type gut microbiota induced neurobehavioral changes in the absence of obesity. *Biol Psychiatry*, 77:607-615.
- 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.
- Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, Gregory P, Kelly DL, Mc Evoy JP et al. (2011) Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. *Schizophr Bull*, 37:94-100.
- Carvalho FA, Aitken JD, Vijay-Kumar M, Gewirtz AT (2012) Toll-like receptor-gut microbiota interactions: perturb at your own risk! *Annu Rev Physiol*, 74:177-198.

- Catassi C, Bai JC, Bonaz B, Bouma G, Calabro A, Carroccio A et al. (2013) Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. *Nutrients*, 5:3839-3853.
- Collins SM, Bercik P (2009) The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*, 136:2003-2014.
- Costello EK, Stagaman K, Dethlefsen L, Bohannanm J, Relman DA (2012) The application of ecological theory toward an understanding of the human microbiome. *Science*, 336:1255-1262.
- Dash S, Clarke G, Berk M, Jacka FN (2015) The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression. *Curr Opin Psychiatry*, 28:16.
- 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.
- Davey KJ, O'Mahony SM, Schellekens H, O'Sullivan O, Bienenstock J, Cotter PD et al. (2013) Olanzapine induced weight gain in the rat: Impact on inflammatory, metabolic and microbiota parameters. *Psychopharmacology (Berl)*, 221:155-169.
- de Theije CGM, Wopereis H, Ramadan M, van Eijndthoven T, Lambert J, Knol J et al. (2014a) Altered gut microbiota and activity in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*, 37:197-206.
- de Theije CGM, Koelink PJ, Korte-Bouws GAH, Lopes da Silva S, Korte SM, Olivier B et al. (2014b) Intestinal inflammation in a murine model of autism spectrum disorders. *Brain Behav Immun*, 37:240-247.
- de Vos WM, de Vos EA (2012): Role of the intestinal microbiome in health and disease: From correlation to causation. *Nutr Rev*, 70:45-56.
- 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.
- Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, Kiely B, Cryan JF, Dinan TG (2010) Effects of the probiotic *Bifidobacterium infantis* in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, 170:1179-1188.
- Diaz Hejtz R, 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 U S A*, 108:3047-3052.
- Dinan TG, Quigley EM (2011) Probiotics in the treatment of depression: Science or science fiction? *Aust N Z J Psychiatry*, 45:1023-1025.
- Dokuyucu R, Kokacya H, Inanir S, Copoglu US Erbas O (2014) Antipsychotic-like effect of minocycline in the rat model. *Int J Clin Exp Med*, 7:3354-3361.
- Douglas-Escobar M, Elliott E, Neu J (2013) Effect of intestinal microbial ecology on the developing brain. *JAMA Pediatr*, 167:374-379.
- Fetissov SO, Dechelotte P (2011) The new link between gut-brain axis and neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 14:477-482.
- Finogold SM, Dowd SE, Gontcharova V, Liu C, Henley KE, Wolcott RD et al. (2010) Pyrosequencing study of fecal microflora of autistic and control children. *Anaerobe*, 16:444-453.
- Flint HJ (2012) The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutr Rev*, 70:10-13.
- Fond G, Boukouaci W, Chevalier G, Regnault A, Eberl G, Hamdani N (2014) The "psychomicrobiotic": Targeting microbiota in major psychiatric disorders: A systematic review. *Pathol Biol (Paris)*, Epub ahead of print.
- Hejtz RD, Wang S, Anuar F, Qian Y, Björkholm B, Samuelsson A (2011) Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108:3047-3052.
- Hornig M (2013) The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness. *Curr Opin Rheumatol*, 25:488-795.
- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T et al. (2013) Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155:1451-1463.
- Jhammani K, Shivakumar V, Kalmady S, Rao NP, Venkatasubramanian G (2013) Successful use of add-on minocycline for treatment of persistent negative symptoms in schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 25:E06-7.
- Jin SZ, Wu N, Xu Q, Zhang X, Ju GZ, Law MH et al. (2012) A study of circulating gliadin antibodies in schizophrenia among a Chinese population. *Schizophr Bull*, 38:514-8.
- Jumpstart Consortium Human Microbiome Project Data Generation Working Group (2012) Evaluation of 16S rDNA-based community profiling for human microbiome research. *PLoS One*, 7:e39315.
- Kang SS, Jeraldo PR, Kurti A, Miller ME, Cook MD, Whitlock K et al. (2014) Diet and exercise orthogonally alter the gut microbiome and reveal independent associations with anxiety and cognition. *Mol Neurodegener*, 9:36.
- Khanna S, Tosh PK (2014) A clinician's primer on the role of the microbiome in human health and disease. *Mayo Clin Proc*, 89:107-114.

- Khodaie-Ardakani MR, Mirshafiee F, Farokhnia M, Tajdini M, Hosseini SM, Modabbernia A et al. (2014) Minocycline add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study. *Psychiatry Res*, 215:540-546.
- Kimura I, Ozawa K, Inoue D, Imamura K, Kimura K, Maeda T et al. (2013) The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat Commun*, 4:1829.
- Kopp MV, Goldstein M, Dietschek A, Sofke J, Heinzmann A, Urbanek R (2008) Lactobacillus GG has in vitro effects on enhanced interleukin-10 and interferon-gamma release of mononuclear cells but no in vivo effects in supplemented mothers and their neonates. *Clin Exp Allergy*, 38:602-610.
- Leclercq S, De Saeger C, Delzenne N, de Tmamy P, Starkel P (2014a) Role of inflammatory pathways, blood mononuclear cells, and gut-derived bacterial products in alcohol dependence. *Biol Psychiatry*, 76:725-733.
- Leclercq S, Matamoros S, Cani PD, Neyrinck AM, Jamar F, Starkel P (2014b) Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111:E4485-93
- Levkovich T, Poutahidis T, Smillie C, Varian BJ, Ibrahim YM, Lakritz JR, et al. (2013) Probiotic bacteria induce a 'glow of health'. *PLoS One*, 8:e53867.
- Li W, Dowd SE, Scurlock B, Acosta-Martinez V, Lyte M (2009) Memory and learning behavior in mice is temporally associated with diet-induced alterations in gut bacteria. *Physiol Behav*, 96:557-567.
- Liu F, Guo X, Wu R, Ou J, Zheng Y, Zhang B et al. (2014) Minocycline supplementation for treatment of negative symptoms in early-phase schizophrenia: a double blind, randomized, controlled trial. *Schizophr Res*, 153:169-176.
- Lozupone CA, Stombaugh JJ, Gordon JJ, Jansson JK, Knight R (2012) Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. *Nature*, 489:220-230.
- Lucas K, Maes M (2013) Role of the toll like receptor (TLR) radical cyclein chronic inflammation: possible treatments targeting the TLR4 pathway. *Mol Neurobiol*, 48:190-204.
- Lyte M (2011) Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *Bioessays*, 33:574-581.
- Lyte M, Varcoe JJ, Bailey MT (1998) Anxiogenic effect of subclinical bacterial infection in mice in the absence of overt immune activation. *Physiol Behav*, 65:63-68.
- Macfabe DF (2012) Short-chain fatty acid fermentation products of the gut microbiome: implications in autism spectrum disorders. *Microb Ecol Health Dis*, 23:19260.
- Macfarlane S, Macfarlane GT (2003) Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc*, 62:67-72.
- Maes M, Kenis G, Kubera M, De Baets M, Steinbusch H, Bosmans E (2005) The negative immunoregulatory effects of fluoxetine in relation to the cAMP-dependent PKA pathway. *Int Immunopharmacol*, 5:609-618.
- Martinez I, Lattimer JM, Hubach KL, Case JA, Yang J, Weber JG et al. (2013) Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *ISME J*, 7:269-280.
- Macpherson AJ, Uhr T (2002) Gut flora—mechanisms of regulation. *Eur J Surg, Suppl*. 587:53-57.
- McCusker RH, Kelley KW (2013) Immune-neural connections: how the immune system's response to infectious agents influences behavior. *J Exp Biol*, 216:84-98.
- McKernan DP, Dennison U, Gaszner G, Cryan JF, Dinan TG (2011) Enhanced peripheral toll-like receptor responses in psychosis: Further evidence of a pro-inflammatory phenotype. *Transl Psychiatry*, 1:e36.
- McNutt MD, Liu S, Manatunga A, Royster EB, Raison CL, Woolwine BJ et al. (2012) Neurobehavioral effects of interferon- α in patients with hepatitis-C: Symptom dimensions and responsiveness to paroxetine. *Neuropsychopharmacology*, 37:1444-1454.
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdj A et al. (2011a) 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.
- Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C (2011b) Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*, 2:256-261.
- Morgan AP, Crowley JJ, Noneman RJ, Quackenbush CR, Miller CN, Ryan AK et al. (2014) The antipsychotic olanzapine interacts with the gut microbiome to cause weight gain in mouse. *PLoS One*, 9:e115225.
- Muccioli GG, Naslain D, Backhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM et al. (2010) The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol Syst Biol*, 6:392.
- Na KS, Jung HY, Kim YK (2014) The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 48:277-286.
- Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlokken A, Wilson Ret al. (2014) Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil*, 26:1155-1162.

- Neish AS (2009) Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology*, 136:65-80.
- Nemani K, Hosseini Ghomi R, McCormick B, Fan X (2015) Schizophrenia and the gut-brain axis. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 56:155-160
- Neufeld KA, Kang N, Bienenstock J, Foster JA (2011) Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior. *Commun Integr Biol*, 4:492-494.
- Niebuhr DW, Li Y, Cowan DN, Weber NS, Fisher JA, Ford GM et al. (2011) Association between bovine casein antibody and new onset schizophrenia among US military personnel. *Schizophr Res*, 128:51-5.
- O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K et al. (2005) Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*, 128:541-551.
- O'Mahony SM, Marchesi JR, Scully P, Codling C, Ceolho AM et al. (2009) Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: Implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biol Psychiatry*, 65:263-267.
- O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. (2015) Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res*, Epub 2014 Jul 29.
- Ohland CL, Kish L, Bell H, Thiesen A, Hotte N, Pankiv E (2013) Effects of Lactobacillus helveticus on murine behavior are dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology*, 38:1738-1747.
- Olszak T, An D, Zeissig S, Vera MP, Richter J, Franke A et al. (2012) Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*, 336:489-493.
- Perez-Burgos A, Wang B, Mao YK, Mistry B, Mcvey Neufeld KA, Bienenstock J et al. (2013) Psychoactive bacteria Lactobacillus rhamnosus (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 304:G211-G220.
- Phillips J (1910) The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus. *J Mental Sci*, 56:422-431.
- Potvin S, Stip E, Sepehry AA, Gendron A, Bah R, Kouassi E (2008) Inflammatory cytokine alterations in schizophrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry*, 63:801-808.
- Qurashi I, Collins J, Chaudhry I, Husain N (2014) Promising use of minocycline augmentation with clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 28:707-708.
- Reardon S (2014) Gut-brain link grabs neuroscientists. *Nature*, 515:175-177.
- Rook GA (2010) 99th Dahlem conference on infection, inflammation and chronic inflammatory disorders: darwinian medicine and the 'hygiene' or 'old friends' hypothesis. *Clin Exp Immunol*, 160:70-79.
- Rook GA, Lowry, CA, Raison CL (2015) Hygiene and early childhood influences on the subsequent function of the immune system. *Brain Res*, 1617:47-62.
- Rook GA, Martinelli R, Brunet LR (2003) Innate immune responses to mycobacteria and the downregulation of atopic responses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 3:337-342.
- Round JL, O'Connell RM, Mazmanian SK (2010) Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota. *J Autoimmun*, 34:220-225.
- Severance EG, Gressitt KL, Stallings CR, Origoni AE, Khushalani S, Lewke FM, et al. (2013) Discordant patterns of bacterial translocation markers and implications for innate immune imbalances in schizophrenia. *Schizophr Res*, 148:130-137.
- Severance EG, Yolken RH, Eaton WW (2014) Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res*, doi:10.1016/j.schres.2014.06.027.
- Smits LP, Bouter KE, de Vos WM, Borody TJ, Nieuwdorp M (2013) Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*, 145:946-53.
- Smythies LE, Smythies JR (2014) Microbiota, the immune system, black moods and the brain melancholia updated. *Front Hum Neurosci*, 8:720.
- 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.
- Strachan DP (1989) Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J*, 299:1259-1260.
- Takeuchi O, Akira S (2010) Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*, 140:805-820.
- Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B et al. (2013) Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 144:1394-1401.
- Tosh PK, McDonald LC (2012) Infection control in the multidrug resistant era: tending the human microbiome. *Clin Infect Dis*, 54:707-713.
- Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J, Navines R, Valdes M, Forns X et al. (2012) Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 73:1128-1138.
- Vanderhoof JA, Young R (2008) Probiotics in the United States. *Clin Infect Dis*, 46:67-72.

- Wang X, Wang BR, Zhang XJ, Xu Z, Ding YQ, Ju G (2002) Evidences for vagus nerve in maintenance of immune balance and transmission of immune information from gut to brain in STM-infected rats. *World J Gastroenterol*, 8:540-545
- Wren AM, Bloom SR (2007) Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology*, 132:2116-2130.

Alper Evrensel, Yrd.Doç.Dr., Üsküdar Üniversitesi, İstanbul; Mehmet Emin Ceylan, Prof.Dr., Üsküdar Üniversitesi, İstanbul

Yazışma Adresi/Correspondence: Alper Evrensel, Üsküdar Üniversitesi, Psikoloji Bölümü, İstanbul, Turkey.

E-mail: alperevrensel@gmail.com

Bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir · No conflict of interest is declared related to this article

Çevrimiçi adresi / Available online: www.cappsy.org/archives/vol7/no4/

Geliş tarihi/Submission date: 2 Ocak/January 2, 2015 · **Çevrimiçi yayım/Published online** 28 Ocak/January 28, 2015
