

DERLEME / REVIEW

# Fermente Besinlerin Beyin-Bağırsak Eksenini ve Psikiyatrik Bozukluklara Etkisi

## Effect of Fermented Foods on Brain-Gut Axis and Psychiatric Disorders

Sena ÖMÜR<sup>1</sup>, İdrani KALKAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beykoz, İstanbul, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 23.02.2023

Kabul tarihi/Accepted: 19.07.2023

Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Sena ÖMÜR, Arş. Gör.

Istanbul Medipol Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Beykoz, İstanbul, Türkiye.

E-posta: sena.omur@std.medipol.edu.tr

ORCID: 0000-0002-3652-1188

İdrani KALKAN, Doç. Dr.

ORCID: 0000-0001-6020-349X

### Öz

Gastrointestinal mikrobiyota, doğumdan itibaren gelişen ve yaşamsal faktörlere göre değişen mikroorganizmalar bütünüdür. Son zamanlarda, beyin ve bağırsağın çift yönlü olarak birbirini etkilediği mekanizmalar araştırılmaktadır. Bu mekanizmalar arasında nöroaktif bileşikler, kısa zincirli yağ asitleri, hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini ve vagus siniri önemli rol oynamaktadır. Gastrointestinal sistem hastalıklarına bağlı olarak mikrobiyota disbiozu görülen kişilerde depresyon, kaygı, stres gibi psikiyatrik bozukluklar da görülebilmektedir. Çeşitli fermentasyon süreçlerinden geçerek elde edilen fermente besinler, endojen mikrofloranın özelliklerini geliştirerek mikrobiyotayı ve dolayısıyla beyin ve bağırsak sağlığını olumlu yönde etkiler. Probiyotik özelliği olan fermente besinler aynı zamanda ruh sağlığını olumlu yönde etkiledikleri için psikobiyotik besinlerdir. Çalışmalar, psikiyatrik bozukluklarda turşu, yoğurt, kefir, kimçi gibi fermente ürünlerin mikrobiyotayı iyileştirerek ruh sağlığını destekleyebileceğini göstermiştir. Ancak, her bir fermente besin grubunun beyin-bağırsak eksenini ne düzeyde etkilediğini ve bunların ruh sağlığına etkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır. Bu derlemede, beyin ve bağırsak arasındaki çift yönlü etkileşimde rol alan faktörler ve fermente besinlerin beyin-bağırsak eksenini üzerinden psikiyatrik bozukluklara etkisi araştırılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin-bağırsak eksenini, fermente besinler, mikrobiyota, depresyon.

### Abstract

Gastrointestinal microbiota as a whole comprises of microorganisms that develop from birth and change according to vital factors throughout life cycle. Recently, the mechanisms by which the brain and gut affect each other in a bidirectional manner have been investigated. Among these mechanisms, neuroactive compounds, short-chain fatty acids, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and vagus nerve play an important role. Psychiatric disorders such as depression, anxiety and stress may also be seen in people with microbiota dysbiosis due to gastrointestinal system diseases. Food products obtained through various fermentation processes have been found to improve the properties of the endogenous microflora and microbiota, therefore affecting intestinal and brain health in a positive manner. Fermented foods with probiotic properties are also psychobiotic foods, as they positively affect mental health. Studies have shown that the intake of fermented foods such as brined pickles, yoghurt, kefir, kimchi may support mental health by improving the microbiota in psychiatric disorders. However, more studies are needed to evaluate the extent to which each fermented food group affects the brain-gut axis and their effects on mental health. In this article, factors involved in the bidirectional interaction between the brain and the gut and the effects of fermented foods on psychiatric disorders through the brain-gut axis were reviewed.

**Keywords:** Gut-brain axis, fermented foods, microbiota, depression.

### 1. Giriş

Gastrointestinal sağlık sorunu yaşayan bir kişide aynı zamanda psikiyatrik hastalıklar da görülebilmektedir. Bu durum, bağırsak ve merkezi sinir sistemi arasında çift yönlü bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir. Gastrointestinal sistem sağlığı için elzem olan sağlıklı bir mikrobiyota, ruh sağlığını korumak için de psikobiyotik besinlerle zenginleştirilmelidir (1, 2). Psikobiyotikler, kommensal bağırsak bakterileri ile etkileşim yoluyla

belirli bir miktarda alındığında konakçıya zihinsel sağlık yararı sağlayan probiyotikler olarak tanımlanmaktadır (3). Süt, yoğurt, kefir, bazı peynirler, çeşitli sebzeler gibi fermente besinler psikobiyotik özelliktedir. Son zamanlarda, bu tür besinlerin psikiyatrik hastalıklar üzerine olumlu etkileri olduğuna dair araştırmalar yapılmakta ve bu doğrultuda, beyin-bağırsak eksenini arasındaki etkileşimde rol alan faktörler incelenmektedir (4, 5).

### 1.1. Beyin-Bağırsak Eksenini

Bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal sistemde yer alan ve konakçı ile birlikte evrimleşerek simbiyotik bir ilişkiye yol açan trilyonlarca bakteriden oluşur (6). Mikrobiyota bileşimi, başta *Firmicutes* ve *Bacteriodes* olmak üzere iki ana bakteri türü, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia* gibi daha az nüfuslu diğer bakteriler ve mantar, virüs, protozoa gibi mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Mikrobiyota düzeyi, kişilerin diyet bileşimi, fiziksel aktivite düzeyi, uyku, stres durumları, genetik, ilaç kullanımı gibi birçok faktörden etkilenir ve kişiler arasında çeşitlilik gösterir (7).

Bağırsak mikrobiyotası, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini ve bağışıklık sistemi gelişimini etkiler, kan-beyin bariyerinin yapısını ve nörotransmitter sentezini, beyin gelişimi ve işlevini düzenler (8–10). Bağırsak ve beyin çeşitli mekanizmalar ile birbirine bağlantılı olduğu düşünüldüğünde, psikiyatrik bozuklukların tedavisi ve önlenmesinde mikrobiyota hipotezi önemli rol oynamaktadır. Güncel derleme ve meta analizler, sağlıklı bir mikrobiyotanın beyin sağlığını olumlu etkilediği hipotezini desteklemektedir (11, 12).

#### 1.1.1. Nöroaktif Bileşikler

Bir nöroaktif madde, bir nöron tarafından sentezlenen ve diğer nöron veya kas hücrelerinin özelliklerini etkileyen kimyasal bileşiktir. Bu maddeler, nörotransmitter, nörohormon veya nöromodülatör olarak görev alabilirler. İnsan beynindeki gama-aminobütirik asit (GABA), serotonin, asetilkolin gibi nörotransmitterler bağırsak hücreleri tarafından üretilebilir. Örneğin, serotoninin büyük bir kısmının gastrointestinal kanalda üretildiği göz önüne alındığında bağırsak mikrobiyotası ve serotonin seviyesi arasındaki bağlantı ilgi çekmiş olup in vitro çalışmalar, *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* ve *Enterococcus* türlerinin serotonin ürettiğini göstermiştir. Ayrıca, *Lactobacillus* türlerinin asetilkolin ürettiği, *Bacillus* ve *Serratia* türlerinin dopamin ürettiği ve *Escherichia*, *Bacillus* ve *Saccharomyces* bakteri türlerinin çekirdeği algılayan bir molekül olarak noradrenalin ürettiği görülmüştür. Mikrobiyotanın merkezi sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA seviyelerini değiştirebileceğini ve *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin GABA üretebileceği gösterilmiştir. Bu bakterilerin nöroaktif bileşenleri doğrudan modüle edebileceğine dair kanıtlar yetersiz olsa da biyosentezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (13).

Dopamin, epinefrin ve norepinefrinden oluşan katekolaminler, prefrontal kortekse bağımlı işlevleri düzenler ve katekolaminlerin oluşumunda bağırsak mikrobiyotası önemli rol oynar. Ayrıca, vücuttaki serotoninin %3'ü merkezi sinir sisteminde, yaklaşık %90'ı bağırsakta bulunur. Serotonin, irritabl bağırsak sendromu patolojisinde yer alan bağırsak motilitesi, sekresyonu ve visseral aşırı duyarlılık gibi tüm gastrointestinal fonksiyonları düzenler. Yerli spor oluşturan bakteriler ve kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) gibi enterik bakteri ve bakteriyel ürünler serotonin üretimini modüle eder ve beyin-bağırsak ekseninin çift yönlü etkileşiminde rol alır (4, 14).

### 1.1.2. Kısa Zincirli Yağ Asitleri

KZYA'leri, nöroaktif özelliğe sahip, kolon ve ince bağırsakta bakteriyel fermentasyonun baskın metabolitlerdendir. Propiyonat ve asetat çeşitli dokularda glukoz, lipid ve kolesterol metabolizmasında rol alırken asetat, ek olarak histon asetilasyonu gibi fizyolojik işlemleri düzenler. Bütirat, kolonositler için temel enerji kaynağıdır ve T hücrelerinin uyarılmasında, bağırsak bariyer bütünlüğünde, dolayısıyla beyin-bağırsak ekseninde etkilidir. KZYA'leri, peptit YY (PYY), glikojen benzeri protein (GLP-1) ve kolesistokinin (CCK) gibi hormonların salınımını kontrol eder (15). KZYA içeren konakçı bakteri ürünleri veya metabolitleri, mikrogliaların olgunlaşmasını, işlevini ve morfolojisini düzenleyen anahtar moleküller olarak görülmektedir (16).

#### 1.1.3. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Eksenini

HPA eksenini, temel olarak stres uyaranlarına karşı verilen biyolojik tepkileri kontrol eder. Ayrıca, sindirim ve bağışıklık sistemi, ruh sağlığı, duygusal durum, cinsellik, enerji alımı ve enerji harcamasının kontrolünde yer alır. HPA aktivite bozukluğu, mikrobiyota bileşimini etkilediği bilinen depresyon ve şizofreni gibi ruh sağlığı bozuklukları ile ilişkilidir (17).

Bağırsak mikrobiyotası stres hormonu olan kortizol salınımını modüle eder ve bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler kortizol salınımını değiştirebilir. Bununla birlikte bilişsel bozuklukların HPA eksenini hiperaktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu bağlamda, bağırsak mikrobiyotası ve HPA eksenini etkileyen ortak faktörler ilgi çekmiş ve mikrobiyota modülasyonunun HPA eksenine etkisini değerlendirmek üzere yapılan bir çalışmada, kısa zincirli yağ asitlerini içeren bir beslenme müdahalesinin HPA eksenini modüle ettiği görülmüştür ancak KZYA içeren bir diyet ile ruh sağlığı üzerinde görülen olumlu etkilerin mikrobiyota kaynaklı olduğunu kanıtlamak için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır (18).

#### 1.1.4. Vagus Siniri

Vagus siniri, beyin sapında yer alır ve otonom sinir sisteminin parasempatik bölümünün önemli bir bileşenidir. Bağırsak epitelinin %1'ini oluşturan vagus siniri, mikrobiyotadan gelen sinyalleri saptar, gastrointestinal motilitesi, sekresyonu, besin alımını düzenler ayrıca vagal afferentler doğrudan kısa zincirli yağ asitleri üzerinden beyne iletilir diğer bir deyişle bütirat, propiyonat, asetat gibi metabolitler vagus sinirini uyarak iletişimi artırabilir. Bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen değişiklikler vagus siniri aracılığıyla beyne iletilerek beyin fonksiyonlarını değiştirebilir. Bununla birlikte, stres ve beyin kaynaklı sinyaller de vagus siniri aktivasyonunu azaltarak bağırsağı etkileyebilir. Dolayısıyla vagus siniri, beyin ile bağırsak arasındaki çift yönlü iletişimin sağlanmasında ve mikrobiyotadaki sinyallerin beyne iletilmesinde ikinci yol olarak belirlenmiştir. Vagus sinirinin beslenme ve mikrobiyota kaynaklı nöroinflamasyon üzerinde olumlu etkisi olduğu bildirilmektedir (18-20).

### 1.2. Fermentasyon

Fermentasyon, alkoller, karbondioksit veya organik asitler gibi büyük veya küçük besin bileşenlerinin mikroorganizmalar aracılığıyla anaerobik koşullar altında enerji üretimi için ürettiği bir süreçtir. Biyolojik fermentasyon işlemi ile besin maddeleri detoksifiye edilir, besinlerin uzun süre korunması sağlanarak raf ömrü uzatılır ve zenginleştirilir (21).

Fermentasyon işlemi besinleri korumasının yanında tat, aroma ve dokularında değişikliklere yol açarak besinleri tüketim için daha çekici hale getirir (22).

### 1.2.1. Temel Fermentasyon Yolları

Laktik asit fermentasyonu, fermentasyon sürecinin büyük bir bölümünden sorumludur. Tüm süt ürünlerinin fermentasyonunun yanı sıra bitki ve hayvan kaynaklı materyallerin kullanıldığı fermentasyon işleminden sorumludur ve bu işlemi laktik asit bakterileri (LAB) yürütür (23). Ayrıca, laktik asit fermentasyonu yapan LAB grubu, tereyağı, peynir, yoğurt, soya sosu, lahana turşusu, kefir, fermente meyve ve sebzeler, ekşi mayalı ekmek ve fermente tahıllar gibi çeşitli ürünlerin üretiminde kullanılmaktadır (24). Etanol fermentasyonu, meyvelerden şarap, arpa, buğday, çavdar gibi tahıllardan bira, patatesten votka, şeker kamışından rom gibi alkollü içeceklerin üretiminden sorumludur. Etanol fermentasyonunda en yaygın olan sorumlu organizma, *Saccharomyces cerevisiae* mayasıdır. Ayrıca etanol, heterolaktik fermentasyonla %2 oranında düşük konsantrasyonlarda kefirde de bulunabilir (25, 26). Asetik asit fermentasyonu sirkenin en önemli bileşenidir ayrıca, bu fermentasyon yoluyla alkollü içecekler de üretilebilir (27). Sitrat fermentasyonu da bazı süt ürünleri dahil olmak üzere çeşitli besinlerdeki fermentasyon yollarından biridir (28).

### 1.3. Fermente Besinler

1900'lü yıllardan beri fermentasyon süreci sebzeler, nişastalı kökler, tahıllar, meyveler gibi bitkisel ürünlere ve süt, et ve balık gibi hayvansal ürünlere uygulanarak Dünya'nın çeşitli bölgelerinde üretilmekte ve tüketilmektedir (21). Türkiye'de yaygın olarak tüketilen fermente besinler arasında; yoğurt, ayran, kefir, kımız, tarhana, boza, şalgam suyu, turşu, hardaliye gelmektedir (29). Fermente besinlerin insan sağlığına olumlu etkilerinden bazıları; fermentasyon işleminin sonucu olarak biyoaktif bileşenlerin üretilmesi, besin değerini geliştirilmesi, bağırsak mikrobiyomunu geliştiren mikroorganizmaların üretilmesi ve büyümesini desteklemesi, fermente besinlerdeki bakterilerin gastrik geçişte hayatta kalabilmesi ve bağırsak mikrobiyomunun bir bileşeni haline gelmesidir. Bu bağlamda, fermente besinlerin bozulmuş glukoz metabolizması riskini azaltma, kan basıncı ve total kolesterolü düşürme, sindirilebilirliği artırma, bağırsıklığı güçlendirme gibi ek faydaları bulunmaktadır. Fermente besinler, vücutta bir veya daha fazla işlevi, yeterli beslenme etkilerinin yanında

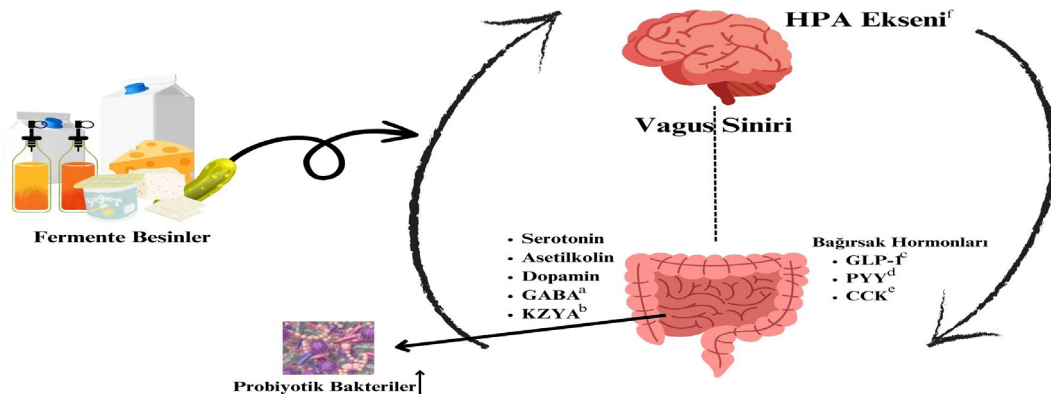
sağlığa yararlı bir şekilde etkilediği tatmin edici bir şekilde kanıtlanmış besinler tanımlanmasına uyum sağladığı için fonksiyonel besin kategorisinde sınıflandırılmaktadır (30, 31).

Probiyotikler, "yeterli miktarlarda alındığında konakçı sağlığına fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlanmaktadır. Bu faydalı etkiler, tüm mikrobiyotabağırsak-beyin eksenine ulaşır ve araştırmacılar, davranışları ve zihni iyileştirme yeteneklerini vurgulamak için bu probiyotikleri "psikobiyotikler" olarak adlandırmaktadır (32). Probiyotik özellikteki fermente besinler; çeşitli laktik asit bakterileri içeren yoğurt, peynir, kefir gibi süt ürünleridir. Ayrıca, probiyotik özelliği kanıtlanmış olan *Saccharomyces cerevisiae* varyasyonları ve *Saccharomyces boulardii* türlerindeki mayaların yanında, potansiyel olarak probiyotik özelliğe sahip yeni maya türleri araştırılmaktadır. Bu bileşenler, besinlerde doğal olarak bulunabileceği gibi probiyotik kültür içeren bileşenler daha sonra eklenebilir. Buna örnek olarak, geleneksel olarak üretilen fermente süt ürünleri, fermente tahıl ürünleri ve et ürünleri verilebilir (29, 33, 34).

Probiyotikler, bakteriler için substrat görevi gören ve kolondaki yararlı bakterilerin büyümesini veya aktivitesini uyararak sindirilemeyen besinlerdir. Probiyotikler sadece bağırsak mikrobiyotasını düzenlemekle kalmaz, aynı zamanda davranış ve bilişsel kapasitenin gelişmesini de destekler (35). Fermente besinler, farklı miktarlarda probiyotik içerebilir. Ayrıca, süt ve süt ürünleri, et ve tahıl ürünlerinin fermentasyonu sırasında biyoaktif bileşenler ortaya çıkabilir. Bu bileşenlerin insan sağlığını olumlu yönde etkilediği bilinmektedir (36, 37).

#### 1.3.1. Fermente Besinlerin Beyin-Bağırsak Ekseni ile İlişkisi

Fermente yiyecek ve içeceklerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı beyin ve bağırsak arasında stabil bir iletişim sağladığı varsayılmaktadır. Pozitif iyi zihinsel sağlık, fermente besin alımı ile ilişkilendirilmiştir. Fermentasyon, gıdaların besin ve fitokimyasal içeriğini artırarak nöropsikiyatrik sağlığı etkiler ve ayrıca, fermente besinlerin nörotoksisiteyi önleyen nöroprotektif etkileri olduğu düşünülmektedir. Diyetin bağırsak mikrobiyotasını etkilediği ve beyin sağlığıyla bağlantılı olduğu bilinmektedir (38). Fermente besin tüketiminin KZYA de dahil olmak üzere nöroaktif bileşenlerin üretimini desteklediği ve vagus siniri aracılığıyla beyin-bağırsak eksenini etkilediğini gösteren mekanizma Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Fermente Besinlerin Beyin-Bağırsak Ekseni Üzerine Etki Mekanizması.

a: Gama amino-bütirik asit, b: Kısa Zincirli Yağ Asitleri, c: Glukagon benzeri peptid-1, d: Peptid YY, e: Kolesistokinin, f: Hipotalamus- Hipofiz-Adrenal Ekseni (Şekil yazar tarafından oluşturulmuştur.)

Mikrobiyota-bağırsak-beyin ilişkisi yeni bir araştırma ve tartışma konusu olsa da fermente besin alımının sindirim sistemi, davranış durumu ve beyin aktivitesinde önemli bir işleve sahip olduğu bilinmektedir (39).

Fermente besinlerin beyin sağlığı ve stres düzeyi üzerinde etkileri olduğu, hafızayı güçlendirdiği ve sinir hasarından koruyabileceği ileri sürülmektedir (30). Fermente besinlerdeki mikroorganizmaların beyin ve bağırsak sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiş ve ruh sağlığını olumlu yönde etkileyebilecekleri, iltihaplanmayı azaltabilecekleri, bilişsel bozukluklara ve nörodejeneratif hastalıklara neden olabilecek oksidatif stresi kontrol altına alabilecekleri, bununla birlikte anksiyete ve depresyon riskini azaltabilecekleri belirtilmiştir (40, 41). Ancak bu etki, tüm fermente besin grupları için geçerli değildir. Örneğin; etil alkol fermentasyonu ile elde edilen bira, şarap ve diğer alkol çeşitlerini de içeren alkollü içecek tüketiminin bağırsak disbiyozuna neden olarak beyin-bağırsak eksenini olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Alkol bağımlılığı, Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Ancak, fareler üzerinde yapılmış bir çalışma, mayalama için kullanılan *Saccharomyces cerevisiae* suşu ile zenginleştirilen bira tüketiminin hayvanların bağırsak bakteri popülasyonunda yararlı türleri artırdığı ve enflamatuar durumlar ile ilişkili mantar türü olan *Sordariomycetes* türünün belirgin şekilde azaldığı dolayısıyla, mikrobiyota modülasyonu sağlayabileceğini düşündürmüştür (42, 43).

### 1.3.2. Fermente Besinlerin Psikiyatrik Bozukluklara Etkisi

Psikiyatrik bozukluklar, duyu, düşünce, davranış ve ilişkilerin anormal bir kombinasyonu ile karakterize edilen çeşitli ve heterojen bozukluklardır. Küresel hastalık yükünün yaklaşık %12'sini, şizofreni, depresyon, bipolar bozukluk ve anksiyete gibi bozuklukların oluşturduğu tahmin edilmektedir dolayısıyla, majör depresif bozukluklar dünya çapında morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Majör depresyon, sadece zihinsel değil aynı zamanda fizyolojik bir bozukluktur. Klinik çalışmalar, depresif hastaların bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı kontrol gruplarından önemli ölçüde farklı olduğunu göstermiştir. Bağırsak mikrobiyotası hipotezine göre; depresyon, mikrobiyota ile yakından ilişkilidir ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini disfonksiyonu depresyonun ana patolojik temelidir. Ayrıca stres, otizm, bipolar bozukluk, şizofreni, parkinson ve alzheimer gibi hastalıkların patogenezi de mikrobiyota ile ilişkili bulunmuştur (44, 45).

Batı diyeti, rafine besinler, doymuş yağ, şeker, gıda katkı maddeleri içeren endüstriyel olarak işlenmiş besinlerin dahil olduğu birçok sağlıksız diyet modeli bağırsak mikrobiyotasında disbiyozu neden olarak depresyona yatkınlığı artırır. Yapılan çalışmalar, mikrobiyota restorasyonunun bu hastalıklara iyileşme getirebileceğini göstermektedir (46, 47). Bu bağlamda, randomize kontrollü bir çalışmada, 8 haftalık müdahaleyi tamamlayan 81 katılımcı, *Lactobacillus helveticus* ve *Bifidobacterium longum* suşlarını içeren probiyotik desteği, galactooligosaccharide içeren prebiyotik ve plasebo almak üzere üç gruba ayrılmışlardır. Müdahale çalışmasının sonunda, probiyotik desteği alan grubun Beck Depresyon Ölçeği skorlarının anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür (48). Bununla birlikte, hem klinik hem de hayvan araştırmaları, psikobiyotik takviyesi ve psikobiyotik besinlerden zengin diyet düzenlemelerinin depresyon semptomlarını hafiflettiği, hatta geleneksel antidepresan tedavilerine benzer etkiler oluşturduğunu göstermiştir (11, 22).

Probiyotik bakteriler içeren fermente besinlerin tüketimi, kolon sağlığının iyileştirilmesinin yanında immünomodülatör faydalar, alerji yanıtlarında azalma, vitamin sentezi ve nörotransmitter üretimi gibi ruh sağlığıyla ilişkili faydalar sağlayabilir (49). Zihinsel bozuklukların fermente besinler tarafından potansiyel olarak değiştirilmesini destekleyen hipotezler; mikrobiyal disbiyozu düzenlemesi, HPA eksen disfonksiyonuna fayda sağlaması, nöroaktif madde sentezini desteklemesi ve diyet eksikliklerinin yerine koyulmasıdır (22).

Randomize kontrollü çift kör bir müdahale çalışması, biyoaktif peptitler (kazein tripeptidleri), B vitaminleri ve a-laktalbumin ile zenginleştirilmiş günlük yoğurt alımının, kontrol grubuna göre daha yüksek aktivite (p=0,047) ve daha düşük verimsizlik hissi (p=0,046) ile ilişkili olduğu ve bu durumun yüksek kaygılı bireylerde stresle başa çıkmayı iyileştirdiğini kanıtlamıştır (37). Fakat, fermente besinler, amino asitlerin mikrobiyal metabolizması yoluyla üretilen yan ürünler olan biyojenik aminler gibi besleyici olmayan bazı bileşenler de içermektedir; bu aminler özellikle lahana turşusu, balık ürünleri, peynir, şarap, bira ve kuru soslerde bulunur (50). Bu biyojenik aminlerin aşırı miktarda alımı, mide bulantısı gibi gastrointestinal fonksiyonlarda bozukluklar, baş ağrıları, solunum problemleri ve kan basıncında değişikliklere neden olur (51). Bu nedenle, fermente besin alımına yönelik tavsiyeleri yaygınlaştırmadan önce, fermente besinlerde bulunan biyojenik aminlerin güvenli günlük alımları hakkında daha fazla veriye gereksinim duyulmaktadır.

Psikiyatrik bozukluğa sahip hastalarda *Faecalibacterium* miktarının düşük olduğu görülmüştür. Bu bakteri türü, aynı zamanda bütirat üretiminden sorumludur. Bütirat, nörotransmitterlerin regülasyonu ve sinir iletiliminde etkilidir ve yetersizliği psikiyatrik bozukluklar için önem arz etmektedir (52). Bağırsak restorasyonunun sağlanmasında fermente süt ürünleri, bütirat üretimi ve toplam KZYA konsantrasyonunu artırmanın yanı sıra bağırsakta bütirat üreticilerinin büyümesini destekleyerek iltihaplanmayı azaltabilir. Fermente besinlerdeki probiyotikler, prebiyotikler ve biyoaktif bileşenler, bağırsak epitel fonksiyonunu ve mukus üretimini artırarak ve bariyer bütünlüğünü geliştirerek bağırsak bariyerinin yenilenmesine katkıda bulunur. Bu kanıtların çoğu, hayvan modellerinden elde edilmiştir. Örneğin, fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, probiyotik suşu (*B. lactis*) içeren fermente sütle beslenen farelerin, kontrol grubuna kıyasla akut stres kaynaklı visseral aşırı duyarlılık üzerinde doza bağımlı bir inhibitör etki gösterdiği ve bağırsak bariyer bütünlüğünü koruyan goblet hücre sayısının daha fazla arttığı görülmüş bu nedenle, fermente sütün bariyer fonksiyonlarını artırarak bağırsak epitelini güçlendirme kapasitesi olduğu öne sürülmüştür (53–55).

Süt ve yoğurt gibi süt ürünlerinden zengin diyetlerin insanlarda psikolojik durumu olumlu yönde etkileyebileceği gösterilmiştir. Bir başka çalışmada, probiyotik suş eklenmiş fermente süt tüketen (n= 24) ve yalnızca fermente süt tüketen (n=23) kontrol grubundan oluşan tıp öğrencilerinin akademik stres düzeyleri incelendiğinde probiyotik suşu içeren fermente süt tüketiminin, stresle ortaya çıkan fiziksel semptomların baskılanmasında daha etkili olduğunu göstermiştir (56, 57). Tillisch ve ark. (58) tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, depresyonu olmayan 12 sağlıklı kadının dört haftalık fermente bir süt ürünü (*Bifidobacterium animalis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus* ve *Lactococcus lactis* suşları içeren bir probiyotik kombinasyonu) alımının fermente edilmemiş bir süt ürünü tüketen grup (n=11) veya kontrol



grubuna (n=13) kıyasla beynin duygulanım, visserosensör ve somatosensöriyel kortekse etkisi gözlemlenmiştir. Fermente süt ürünü müdahalesi ile beynin duygusal ve ağrı merkezlerindeki beyin değişiklikleri görülmüş, ancak bu bulguların yorumlanmasında örneklemin küçüklüğü ve tip 1 hata olasılığının dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir. Bu müdahaleler, fermente besinlerde doğal olarak bulunan probiyotiklere eklenen probiyotik suşlarının mikrobiyota profilini düzenlediğini ve beyin bağırsak eksenini modüle ederek stres, anksiyete ve depresyonda azalmayı desteklediğini gösterse de fermente besinlerin yalın halde tüketimi ile aynı etkileri gözlemlenmek için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

8 haftalık randomize kontrollü bir müdahale çalışmasında, günde 180 g fermente edilmiş kimçi tüketiminin günde 180 g taze kimçi tüketen bir kontrol grubu ile tüketime göre karşılaştırıldığında *Firmicutes/Bacteroidetes* oranını azalttığını ve *Proteobacteria* ile *Actinobacteria* türlerini artırarak bağırsak mikrobiyota bileşimini değiştirdiğini göstermiştir (59). Hilimire ve ark. (39) çalışmasına göre, yoğurt, kefir, tempeh, kimçi gibi probiyotikler içeren fermente besinlerin, genç yetişkinlerde sosyal kaygı ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmiş ve fermente besin alımının sosyal kaygı ile negatif yönde ilişkili olduğu görülmüştür, bu da daha fazla fermente besin alanların daha düşük sosyal kaygıya sahip olduğunu göstermektedir.

Özetle, fermente yiyecek ve içeceklerin beyin sağlığı üzerinde etkileri olduğu, stresi azalttığı, hafızayı güçlendirdiği, sinir hasarını koruduğu, ruh sağlığını olumlu yönde etkileyebilecekleri, iltihaplanmayı azaltabilecekleri, nöropsikiyatrik bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıklara neden olabilecek oksidatif stresi kontrol altına alabilecekleri, ayrıca anksiyete ve depresyon riskini azaltabilecekleri gösterilmekte ve bu konudaki çalışmalar devam etmektedir (30, 41). Ancak, her bir fermente besin grubuna özel müdahalelerin depresyon, anksiyete ve diğer zihinsel hastalıklar üzerindeki etkisini özel olarak araştıran çalışmalar sınırlıdır ve bu doğrultuda daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.

## 2. Sonuç ve Öneriler

Bu çalışmada;merkezisinarsistemivebağırsakmikrobiyotası arasındaki ortak bağlantı noktaları incelenmiş ve fermente besinlerin bağırsak mikrobiyotasına etkilerinin psikiyatrik bozuklukların iyileşme sürecinde olumlu etkiler sağlayabileceği üzerinde durulmuştur. Çalışma sonuçlarına göre, sağlıklı bir mikrobiyota profili beyin sağlığı, depresyon, kaygı, stres gibi psikiyatrik bozuklukları etkilediği için, bağırsak disbiyozunun düzenlenmesi, beyin sağlığını desteklemektedir. Ayrıca, gastrointestinal disbiyozun düzenlenmesinde fermente besinler; biyoaktif bileşen içeriği, probiyotik ve prebiyotik özellikleri sayesinde önemli rol oynar. Psikiyatrik bozuklukların medikal tedavisine ek olarak fermente besinleri içeren bir diyet müdahalesinin muhtemel olumlu etkileri umut vadedicidir. Ancak her bir fermente besinin bileşenleri ve özellikleri çeşitlidir ve bu konuda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Bu nedenle, her bir fermente besin grubunun psikiyatrik bozukluklar üzerine etkisini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

## 3. Alana Katkı

Fermente besin alımının beyin-bağırsak eksenini etkileyerek psikiyatrik bozukluklara faydalı olabileceği gösterilmiştir. Bu derleme, fermente besinlerin beyin-bağırsak eksenine etkilerinin anlaşılmasında literatüre katkı sağlayacaktır.

## Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir nakdi/aynı yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması yoktur.

## Yazarlık Katkısı

**Fikir/Kavram:** SÖ; **Tasarım:** SÖ, İK; **Denetleme:** İK; **Kaynak ve Fon Sağlama:** Yok; **Malzemeler:** Yok; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Yok; **Analiz/Yorum:** SÖ, İK; **Literatür Taraması:** SÖ; **Makale Yazımı:** SÖ; **Eleştirel İnceleme:** İK.

## Kaynaklar

1. del Toro-Barbosa M, Hurtado-Romero A, Garcia-Amezquita LE, Garcia-Cayuela T. Psychobiotics: mechanisms of action, evaluation methods and effectiveness in applications with food products. *Nutrients*. 2020 Dec 1;12(12):1–31.
2. Wasilewski A, Zielińska M, Storr M, Fichna J. Beneficial effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, and psychobiotics in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2015 May 19 [cited 2022 Dec 31];21(7):1674–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822014/> DOI:10.1097/MIB.0000000000000364.
3. Luang-In V, Katisart T, Konsue A, Nudmamud-Thanoi S, Narbad A, Saengha W, et al. Psychobiotic effects of multi-strain probiotics originated from thai fermented foods in a rat model. *Food Sci Anim Resour* [Internet]. 2020 Nov [cited 2022 Dec 31];40(6):1014–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33305285/> DOI: 10.5851/kosfa.2020.e72.
4. Casertano M, Fogliano V, Ercolini D. Psychobiotics, gut microbiota and fermented foods can help preserving mental health. *Food Research International*. 2022 Feb 1;152:110892.
5. Smith KS, Greene MW, Babu JR, Frugé AD. Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. *Nutr Neurosci*. 2021;24(12):963–77.
6. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* [Internet]. 2018 Jun [cited 2022 Dec 31];361:k2179. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29899036/> DOI: 10.1136/bmj.k2179.
7. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Abele G, Miggiaro D, et al. What is the healthy gut microbiota composition? a changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*. 2019 [cited 2022 Dec 31];7:14. Available from: [www.mdpi.com/journal/microorganisms](http://www.mdpi.com/journal/microorganisms) DOI:10.3390/microorganisms7010014.
8. Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Dec 31];817:177–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24997034/> DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_8.
9. Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature* [Internet]. 2016 Jul 6 [cited 2022 Dec 31];535(7610):75–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27383982/> DOI: 10.1038/nature18848.
10. Bien-Ly N, Watts RJ. The blood-brain barrier's gut check. *Sci Transl Med* [Internet]. 2014 Nov 19 [cited 2022 Dec 31];6(263). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25411469/> DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa2543.
11. Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing depression from the microbiota–gut–brain axis. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 1;19(6):1592.

12. McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL, Loughman A, Collier F, O'Hely M, et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2022 Apr [cited 2022 Dec 31];27(4):1920–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35194166/> DOI: 10.1038/s41380-022-01456-3.
13. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 2018 Aug 15;1693:128–33.
14. Khlevner J, Park Y, Margolis KG. Brain–gut axis clinical implications. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2018 Dec [cited 2023 Jan 13];47(4):727. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30337029/> DOI: 0.1016/j.gtc.2018.07.002.
15. Dobrowolska-Iwanek J, Zagrodzki P, Prochownik E, Jarkiewicz A, Paśko P. Influence of brassica sprouts on short chain fatty acids concentration in stools of rats with thyroid dysfunction. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2019;76(6):1005–14.
16. Generoso JS, Giridharan V v., Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Brazilian Journal of Psychiatry* [Internet]. 2021 May [cited 2023 Jan 13];43(3):293. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32667590/> DOI: 10.1590/1516-4446-2020-0987.
17. Walker EF, Trotman HD, Pearce BD, Addington J, Cadenhead KS, Cornblatt BA, et al. Cortisol levels and risk for psychosis: initial findings from the North American prodrome longitudinal study. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 Sep [cited 2023 Jan 3];74(6):410–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23562006/> DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.02.016.
18. Dalile B, Vervliet B, Bergonzelli G, Verbeke K, van Oudenhove L. Colon-delivered short-chain fatty acids attenuate the cortisol response to psychosocial stress in healthy men: a randomized, placebo-controlled trial. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2020 Dec [cited 2023 Jan 3];45(13):2257–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32521538/> DOI: 10.1038/s41386-020-0732-x.
19. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci*. 2018 Feb 7;12:49. doi: 10.3389/fnins.2018.00049.
20. van de Wouw M, Boehme M, Lyte JM, Wiley N, Strain C, O'Sullivan O, et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain–gut axis alterations. *Journal of Physiology*. 2018 Oct 15;596(20):4923–44.
21. Chilton SN, Burton JP, Reid G, Reid G. Inclusion of fermented foods in food guides around the world. *Nutrients* [Internet]. 2015 Jan [cited 2023 Jan 6];7(1):390–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25580813/> DOI: 10.3390/nu7010390.
22. Aslam H, Green J, Jacka FN, Collier F, Berk M, Pasco J, et al. Fermented foods, the gut and mental health: a mechanistic overview with implications for depression and anxiety. *Nutr Neurosci*. 2020 Sep 1;23(9):659–71.
23. Madigan MT, Martinko J, Parker J Brock. *Biology of microorganisms* [Internet]. 8th ed. New York: Prentice Hall International; 1997 [cited 2023 Jan 6]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/48363170>.
24. Eroğlu FE, Sanlier N. Effect of fermented foods on some neurological diseases, microbiota, behaviors: mini review. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2022 [cited 2022 Dec 31]; 23:1–17 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35317694/> DOI: 10.1080/10408398.2022.2053060.
25. Walker GM, Stewart GG. *Saccharomyces cerevisiae* in the production of fermented beverages. *Beverages* [Internet]. 2016 Nov [cited 2023 Jan 6];2(4):30. Available from: <https://www.mdpi.com/2306-5710/2/4/30/html> DOI:10.3390/beverages2040030.
26. Baschali A, Tsakalidou E, Kyriacou A, Karavasiloglou N, Matalas AL. Traditional low-alcoholic and non-alcoholic fermented beverages consumed in European countries: a neglected food group. *Nutr Res Rev* [Internet]. 2017 Jun [cited 2023 Jan 6];30(1):1–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28115036/> DOI: 10.1017/S0954422416000202.
27. Raspor P, Goranović D. Biotechnological applications of acetic acid bacteria. *Crit Rev Biotechnol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2023 Jan 6];28(2):101–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18568850/> DOI: 10.1080/07388550802046749.
28. Laëtitia G, Pascal D, Yann D. The citrate metabolism in homo- and heterofermentative LAB: a selective means of becoming dominant over other microorganisms in complex ecosystems. *Food Nutr Sci* [Internet]. 2014 Apr [cited 2023 Jan 6];2014(10):953–69. Available from: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=46158> DOI:10.4236/fns.2014.510106.
29. Palamutoğlu Mİ, Baş M. Traditional Fermented Foods of Turkey. *Journal of Health Sciences and Research* [Internet]. 2020 Dec [cited 2023 May 30];2(3):200–220. DOI: <https://doi.org/10.46413/boneyusbad.790343>.
30. Marco ML, Heeney D, Binda S, Cifelli CJ, Cotter PD, Foligné B, et al. Health benefits of fermented foods: microbiota and beyond. *Curr Opin Biotechnol*. 2017 Apr 1;44:94–102.
31. Leeuwendaal NK, Stanton C, O'toole PW, Beresford TP. Fermented foods, health and the gut microbiome. *Nutrients* [Internet]. 2022 Apr [cited 2022 Dec 31];14(7):1527. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35406140/> DOI: 10.3390/nu14071527.
32. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2013 Nov 15 [cited 2023 Jan 9];74(10):720–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759244/> DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00009.
33. Hsiung RT, Fang WT, LePage BA, Hsu SA, Hsu CH, Chou JY. In Vitro Properties of Potential Probiotic Indigenous Yeasts Originating from Fermented Food and Beverages in Taiwan. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2021 Feb;13(1):113–124. doi: 10.1007/s12602-020-09661-8.
34. Şanlıer N, Gökçen BB, Sezgin AC. Health benefits of fermented foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2019 [cited 2023 May 30];59(3):506–527. DOI: 10.1080/10408398.2017.1383355.
35. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* [Internet]. 1995 [cited 2023 Jan 9];125(6):1401–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7782892/> DOI: 10.1093/jn/125.6.1401.
36. Martinez-Villaluenga C, Penas E, Frias C. Bioactive Peptides in Fermented Foods: Production and Evidence for Health Effects. *Fermented Foods in Health and Disease* [Internet]. 2017 Jan [cited 2023 May 30]. 23–47 p. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/311996586\\_Bioactive\\_Peptides\\_in\\_Fermented\\_Foods](https://www.researchgate.net/publication/311996586_Bioactive_Peptides_in_Fermented_Foods).
37. Jaatinen N, Korpela R, Poussa T, Turpeinen A, Mustonen S, Merilähti J, et al. Effects of daily intake of yoghurt enriched with bioactive components on chronic stress responses: a double-blinded randomized controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2014 Jun;65(4):507–14. DOI: 10.3109/09637486.2014.880669.
38. Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota. *J Clin Invest* [Internet]. 2015 Mar [cited 2023 Jan 7];125(3):926. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25689247/> DOI: 10.1172/JCI76304.
39. Hilimire MR, DeVlylder JE, Forestell CA. Fermented foods, neuroticism, and social anxiety: an interaction model. *Psychiatry Res* [Internet]. 2015 Aug [cited 2023 Jan 7];228(2):203–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25998000/> DOI: 10.1016/j.psychres.2015.04.023.
40. Baruah R, Ray M, Halami PM. Preventive and therapeutic aspects of fermented foods. *J Appl Microbiol* [Internet]. 2022 May [cited 2023 Jan 6];132(5):3476–89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35000256/> DOI: 10.1111/jam.15444.
41. Kim B, Hong VM, Yang J, Hyun H, Im JJ, Hwang J, et al. A review of fermented foods with beneficial effects on brain and cognitive function. *Prev Nutr Food Sci* [Internet]. 2016 Dec [cited 2022 Dec 31];21(4):297–309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28078251> DOI: 10.3746/pnf.2016.21.4.297.

42. Qamar N, Castano D, Patt C, Chu T, Cottrell J, Chang SL. Meta-analysis of alcohol induced gut dysbiosis and the resulting behavioral impact. *Behav Brain Res.* 2019 Dec 30;376:112196. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112196.
43. Cecarini V, Gogoi O, Bonfili L, Veneruso I, Pacinelli G, De Carlo S, Benvenuti F, D'Argenio V, Angeletti M, Cannella N, Eleuteri AM. Modulation of Gut Microbiota and Neuroprotective Effect of a Yeast-Enriched Beer. *Nutrients.* 2022 Jun 8;14(12):2380. DOI: 10.3390/nu14122380.
44. Berg KA, Clarke WP. Making sense of pharmacology: inverse agonism and functional selectivity. *Int J Neuropsychopharmacol [Internet].* 2018 Oct [cited 2023 Jan 9];21(10):962–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085126/> DOI: 10.1093/ijnp/pyy071.
45. Krau SD. *Psychiatric Disorders. Nursing Clinics of North America.* 1st ed. 2019;1;54(4):13–15.
46. Oriach CS, Robertson RC, Stanton C, Cryan JF, Dinan TG. Food for thought: the role of nutrition in the microbiota-gut-brain axis. *Clin Nutr Exp.* 2016;6:25–38.
47. Noble EE, Hsu TM, Kanoski SE. Gut to brain dysbiosis: mechanisms linking western diet consumption, the microbiome, and cognitive impairment. *Front Behav Neurosci [Internet].* 2017 Jan [cited 2023 Jan 9];11:9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28194099/> DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00009.
48. Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: a randomized clinical trial. *Clin Nutr [Internet].* 2019 Apr [cited 2023 Jan 10];38(2):522–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29731182/> DOI: 10.1093/jn/125.6.1401.
49. Galland L. The gut microbiome and the brain. *J Med Food [Internet].* 2014 Dec [cited 2023 Jan 10];17(12):1261–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25402818/> DOI: 10.1089/jmf.2014.7000.
50. Tamang JP, Shin DH, Jung SJ, Chae SW. Functional properties of microorganisms in fermented foods. *Front Microbiol.* 2016;26(7):578.
51. Ladero V, Calles M, Fernández M, Alvarez MA. Toxicological effects of dietary biogenic amines. *Curr Nurt Food Sci.* 2010;6(2):145–156.
52. Borkent J, Ioannou M, Laman JD, Haarman BCM, Sommer IEC. Role of the gut microbiome in three major psychiatric disorders. *Psychol Med.* 2022 May;52(7):1222-1242. doi: 10.1017/S0033291722000897.
53. Galdeano CM, Nunez IN, Carmuega E, Moreno de LeBlanc A de, Perdigon G. Role of probiotics and functional foods in health: gut immune stimulation by two probiotic strains and a potential probiotic yoghurt. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets [Internet].* 2015 Nov [cited 2023 Jan 10];15(1):37–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25516152/> DOI: 10.2174/1871530314666141216121349.
54. Agostini S, Gubern M, Tondereau V, Salvador-Cartier C, Bezirard V, Lévêque M, et al. A marketed fermented dairy product containing *Bifidobacterium lactis* CNCM I-2494 suppresses gut hypersensitivity and colonic barrier disruption induced by acute stress in rats. *Neurogastroenterol Motil [Internet].* 2012 Apr [cited 2023 Jan 10];24(4):376-e172. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22272920/>.
55. Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe [Internet].* 2011 Oct [cited 2023 Jan 10];10(4):311–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22018232/> DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01865.x.
56. Marques TM, Cryan JF, Shanahan F, Fitzgerald GF, Ross RP, Dinan TG, et al. Gut microbiota modulation and implications for host health: Dietary strategies to influence the gut-brain axis. Vol. 22, *Innovative Food Science and Emerging Technologies.* 2014;22: 239–47.
57. Kato-Kataoka A, Nishida K, Takada M, Suda K, Kawai M, Shimizu K, et al. Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. *Benef Microbes.* 2016;7(2):153–6.
58. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology [Internet].* 2013 [cited 2023 Jan];144(7):1394–401 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23474283/> DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.043.
59. Han K, Bose S, Wang JH, Kim BS, Kim MJ, Kim EJ, et al. Contrasting effects of fresh and fermented kimchi consumption on gut microbiota composition and gene expression related to metabolic syndrome in obese Korean women. *Mol Nutr Food Res.* 2015 May 1;59(5):1004–8.