

Polifenollerin Bağırsak Mikrobiyota Kompozisyonunu Düzenleyici ve Nöroprotektif Etkileri

Firdevs Çimen , Havva Polat , Lütfiye Ekici  

Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Kayseri

Geliş Tarihi (Received): 10.02.2020, Kabul Tarihi (Accepted): 09.05.2020

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): lutfiyed@erciyes.edu.tr (L. Ekici)

☎ 0 352 437 49 37 📠 0 352 437 57 84

ÖZ

Trilyonlarca mikroorganizmadan oluşan ve doğumdan yaşlılığa kadar konakçı ile etkileşim halinde bulunan bağırsak mikrobiyotası; doğum şekli, beslenme alışkanlıkları, yaş, hastalık durumu, antibiyotik kullanımı, çevresel ve kültürel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Böğürtlen, üzüm, elma, portakal, baklagiller, çay, kakao, bal ve şarap gibi polifenol açısından zengin gıdalar bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu düzenleyebilmektedir. Bu durum polifenollerin bağırsak bakterileri üzerinde prebiyotik etki göstermeleri ile açıklanmaktadır. Bağırsak ve nörolojik hastalıkların gelişiminde, beyin ve bağırsak arasında çift yönlü ilişki ön plana çıkmaktadır. Bu ilişkiye beyin-bağırsak hattı denilmektedir. Mikrobiyota kompozisyonundaki olumsuz yöndeki değişiklikler sonucu görülen disbiyozis, beyin-bağırsak hattı dengesi için önemli sorun teşkil etmektedir. Polifenoller, beyin-bağırsak hattının modülasyonu yoluyla, bağırsak ve nörolojik hastalıkların tedavisinde yararlı etkiler sunmaktadır. Polifenollerin yararlı etkileri sadece bağırsak mikrobiyotasını düzenleyebilme yetenekleri ile değil, aynı zamanda beyin nöroinflamasyonunu azaltma, hafıza ve bilişsel işlevi geliştirme yetenekleriyle de açıklanabilmektedir. Bu özellikleri polifenollerin nörodejeneratif bozukluklar ve kardiyovasküler rahatsızlıklar başta olmak üzere birçok hastalıkla mücadele etmek için umut verici nutrasötikler konumuna getirmektedir. Bu makalenin amacı mikrobiyota çeşitliliğinde azalması ya da mikrobiyota kompozisyonunun arzu edilmeyen şekilde değişmesi ile ilişkilendirilen çeşitli bağırsak ve nörolojik hastalıklara karşı önemli işlevleri bulunan polifenollerin, insan sağlığına yararlı etkileri hakkında güncel bilgileri derlemektir.

Anahtar Kelimeler: Polifenoller, Bağırsak mikrobiyotası, Beyin-bağırsak hattı, Disbiyozis, Nörodejeneratif bozukluklar

Regulatory Impact of Polyphenols on Intestinal Microbiota Composition and Neuroprotective Effects of These Compounds

ABSTRACT

Intestinal microbiota consisting of trillions of microorganisms and interacting with the host from birth to old age; it varies depending on the way of birth, nutrition habits, age, disease condition, antibiotic use, environmental and cultural factors. Polyphenol-rich foods such as blackberries, grapes, apples, oranges, legumes, tea, cocoa, honey and wine can regulate the gut microbiota composition. This is explained by the fact that polyphenols exert a prebiotic effect on intestinal bacteria. In the development of intestinal and neurological diseases, the bilateral relationship between the brain and the intestine comes to the fore and this relationship is called the brain-gut axis. Dysbiosis, which can be seen as a result of negative changes in the microbiota composition, poses an important problem for brain-gut axis balance. Polyphenols offer beneficial effects in the treatment of intestinal and neurological diseases by modulating the microbiota-intestinal-brain axis. The beneficial effects of polyphenols can be explained not only by their ability to regulate intestinal microbiota, but also by their ability to reduce brain neuroinflammation, improve memory and cognitive function. These properties make polyphenols promising nutraceuticals to combat many diseases, especially neurodegenerative disorders, cardiovascular disorders. The aim of this article is to compile up-to-

date information on the beneficial effects of polyphenols, which have important functions against various intestinal and neurological diseases associated with reduced microbiological diversity or undesired composition in microbiota.

Keywords: Polyphenols, Gut microbiota, Brain-gut axis, Dysbiosis, Neurodegenerative disorders

GİRİŞ

Benzen halkasında bir veya daha fazla sayıda hidroksil (OH) grubunun bağlanması sonucu oluşan bileşikler polifenoller olarak adlandırılmaktadır. Fenolik bileşikler meyve, sebze, hububat, çay, kahve ve şarap gibi gıdalarda farklı miktar ve nitelikte bulunmaktadır. Bitkiler pigmentasyon, büyüme ve çoğalma için polifenollere ihtiyaç duymaktadır. Yaklaşık olarak 8000'in üzerinde çeşidi olan polifenoller, bitkileri ultraviyole (UV) ışınlarla, patojenlere ve zararlılara karşı korumaktadır [1, 2]. Polifenoller bakteri, maya ve virüs gibi mikroorganizmaların gelişimini engelleyerek antimikrobiyal etki göstermektedir. Ayrıca doğal antioksidan kaynağı olan polifenoller, serbest radikallerin inhibisyonunda ve bunların neden olduğu hastalıkların önlenmesinde önemli role sahiptir [3].

Polifenoller bağırsak bakterileri üzerinde prebiyotik etki göstererek bağırsak mikrobiyotasını değiştirip düzenleyebilmektedir [4]. Kalın bağırsaktaki mikrobiyal aktivite sonucunda polifenollerin yapısındaki glikozidik bağlar parçalanmakta ve heterosiklik yapı bozulmaktadır. Bu şekilde polifenoller bağırsaklarda daha basit fenolik türümlere indirgenmektedir. Böylece polifenollerin gastrointestinal (GI) kanalda emilimi artmaktadır [5]. Bağırsak mikrobiyotasının karbonhidrat metabolizması sonucu üretilen kısa zincirli yağ asitleri (KZYA), bağırsağın intraluminal pH seviyesini düşürmektedir. Bunun sonucunda patojenlerin gelişimi engellenmektedir [6]. Kompleks karbonhidratların kolonda metabolize edilmesi ile üretilen KZYA'lar, GI kanalda kolonize olan mikrobiyota tarafından polifenollerin fermentasyonu sonucu da üretilmektedir. Bunun yanında GI mikrobiyota antimikrobiyal peptit sentezini teşvik etmek, bağırsağın epitel bariyer bütünlüğünü korumak, lipid metabolizmasını düzenlemek, bazı aminoasit, vitamin ve nöroaktif bileşikler sentezlemek, bağışıklık sistemi üzerinden davranışları etkilemek gibi önemli işlevleri vardır [7-9]. Polifenollerin sağlık üzerine etkilerinin, bu bileşiklerin bağırsak mikrobiyotası ile etkileşimi sonucunda ortaya çıktığı bildirilmektedir [10]. Yapılan çalışmalar polifenol açısından zengin diyetlerle beslenen kişilerin kanser, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklara karşı daha iyi korunabileceğini ortaya koymaktadır [11-13].

Konağın genetik özellikleri, yaşı, sezaryen veya normal doğumla dünyaya gelmesi, beslenme alışkanlıkları ve antibiyotik kullanımı gibi bazı faktörler bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu etkilemektedir.

Mikrobiyota kompozisyonunun olumsuz şekilde değişmesi sonucu meydana gelen "disbiyozis" durumunun, nörolojik hastalıkların oluşumu ve ilerlemesinde önemli bir etken olduğu bildirilmektedir [14, 15].

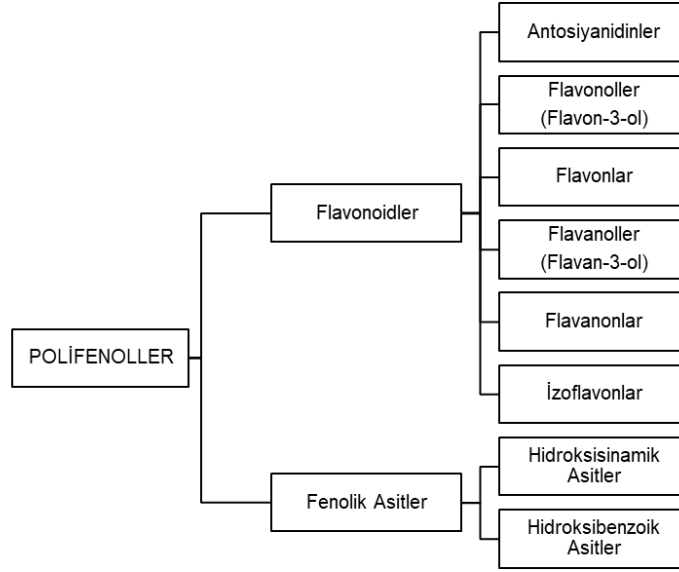
Son yıllarda yapılan çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasında direkt bir ilişkiden bahsedilmekte ve buna beyin-bağırsak hattı denmektedir [16]. Bu hat içerisinde mikrobiyota tarafından sentezlenen hormonlar, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak işlev görmektedir. Bağırsak mikrobiyotası tarafından nörotransmitter işleve sahip maddeler, kişilerin beyin gelişimini, duyu durum ve davranışlarını etkileyebilmektedir [9]. GI kanalda meydana gelen disbiyozise bağlı olarak, beyin-bağırsak hat dengesindeki değişiklikler sonucu Alzheimer, Parkinson ve otizm gibi nörodejeneratif hastalıklar ortaya çıkabilmektedir [5, 14].

Literatürde yüksek polifenol içeriğine sahip gıdaların, bağırsak mikrobiyota kompozisyonu üzerindeki etkilerini ve nöroprotektif özelliklerini inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu derlemede, mikrobiyota çeşitliliğinin azalması veya istenmeyen bir kompozisyona sahip mikrobiyota ile ilişkilendirilen bazı bağırsak ve nörolojik hastalıklara karşı önemli işlevlere sahip olan polifenollerin, insan sağlığı üzerindeki faydalı etkileri konusunda güncel yaklaşımlar sunulmaktadır.

Polifenoller ve Sağlıkla İlişkisi

Polifenoller, bitkilerde fenilalanin ve tirozinden sentezlenen ikincil metabolitlerdir. Polifenoller yapısal olarak bir veya daha fazla benzen halkasına, birden fazla OH grubunun bağlanmasıyla oluşmaktadır. Polifenoller genellikle serbest halde olmayıp ester veya glikozit formda bulunmaktadır [17-19]. Şimdiye kadar 8000'in üzerinde polifenol bileşiği tanımlanmıştır [20, 21]. Polifenoller Şekil 1'de gösterildiği gibi flavonoidler ve fenolik asitler olarak iki gruba ayrılmaktadır [22].

Polifenoller yaygın olarak meyve, sebze, hububat, çay, kahve ve şarap gibi gıdalarda bulunmaktadır [23]. Gıdalardaki tat, koku ve rengin oluşumunda etkili olan polifenoller, antimikrobiyal ve antioksidatif özelliklere sahip olmaları, enzim inhibisyonuna neden olmaları, farklı gıdalarda saflık kontrol kriteri olmaları ve insan sağlığı üzerindeki işlevleri nedeniyle önemli gıda bileşenleridir [24].



Şekil 1. Polifenollerin sınıflandırılması [22, 25]

Hücrede reaktif oksijen türlerinin (ROT) artması ve onları nötralize eden hücre savunma mekanizmaları arasında dengesizlik olduğunda "oksidatif stres" meydana gelmektedir. Yüksek ROT seviyeleri başta nöron hücreleri olmak üzere hücrenin tüm bileşenlerine geri dönüşümsüz olarak zarar vermektedir [26, 27]. Bu zarar DNA zincirinin hasar görmesiyle kanser oluşumu, hücre yaşlanma ve hücre ölümüne kadar giden süreçleri başlatarak nörodejeneratif hastalıkların oluşumuna neden olmaktadır [28]. Bu kapsamda doğal antioksidan olarak işlev gören polifenoller; metal şelatlayıcı ve serbest radikal süpürücü özellikleri sayesinde doğal antioksidanlar olarak işlev görmektedir. Polifenollerin antioksidan aktivitesi aromatik OH grubunun serbest radikallere hidrojen atomu vermesinden kaynaklanmaktadır. Bunun yanında aromatik bir bileşimin, elektron sistemi etrafındaki delokalizasyonun sonucunda eşlenmemiş bir elektronu desteklemesiyle de polifenoller antioksidan özellik gösterebilmektedir. Polifenollerin antioksidan kapasitesi, yapılarında bulunan fenol halkasına bağlanan OH gruplarının sayısı ile doğru orantılı olarak artmaktadır [6, 29].

Polifenoller, yapısında bulunan çok sayıda fenol grubu sayesinde antimikrobiyal özellik sergilemektedir [10]. Polifenollerin antimikrobiyal özellikleri, mikroorganizma tarafından emilimi sonrası hücre membranlarını parçalanması ile açıklanmaktadır. Membranda ortaya çıkan porlar hücre içi maddenin dışarı sızmasına neden olmakta ve hücre ölümü gerçekleşmektedir [30, 31]. Ayrıca polifenoller, hücre zarının çift katmanlı lipid tabakasıyla etkileşime girebilmektedir. Bu bileşikler hücre zarının akışkanlığında ve elektriksel özelliklerinde değişikliklere neden olarak, zarla ilişkili enzimlerin aktivitesini ve sinyal iletimini düzenleyebilmektedir [32]. Örneğin, Colin ve ark. [33] tarafından yapılan bir çalışmada üzümün mikro bileşeni olan resveratrolün, lipid tabakalarıyla etkileşime girerek, kanser hücrelerinin ölüm mekanizmasında yer alan sinyal yollarını aktive

ettiğini, bunun sonucunda da lösemi ve kolon kanseri hücrelerinin yıkıma uğradığı gösterilmiştir.

Polifenoller, hidrolizlenmeleri sonucu "prebiyotik benzeri" etki göstermektedir [34]. Bu kapsamda polifenoller bazı patojen mikroorganizmaların kolonize olmalarını engellerken, yararlı bakterilerin gelişimini ise teşvik etmektedir. Yapılan insan çalışmalarında, polifenolce zengin gıdaların düzenli tüketimi ile bağırsak mikrobiyotasında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi probiyotik bakteri seviyelerinin arttığı, *Clostridium* türleri ve *Staphylococcus aureus* gibi patojen bakteri seviyelerinin ise azaldığı bildirilmektedir [35, 36]. Tanaka ve ark. [37] tarafından yapılan çalışmada şalgamın (*Brassica rapa* L.) suda çözünmeyen fraksiyonunun, kolonda KZYA üretimine ve immünolojik özelliklere olan etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda şalgamın suda çözünmeyen fraksiyonuyla beslenen grupta kolondaki *Bacteroidetes* nispi yoğunluğunun, kontrol grubuna kıyasla daha fazla olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada kolonda bütirat üretebilen *Eubacterium rectale* ve *Faecalibacterium prausnitzii* popülasyonlarının arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlara ek olarak, şalgamın suda çözünmeyen fraksiyonuyla beslenen grupta, anti-enflamatuar sitokin interlökin-10 (IL-10) seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiği belirtilmiştir. Uyeno ve ark. [38] tarafından yapılan çalışmada diyetle lahana (*Brassica oleracea*) takviyesinin mikrobiyota kompozisyonuna etkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda diyetle lahana ilave edilen grubun kolonunda, kontrol grubunun kolonuna kıyasla *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının daha fazla olduğu bulgulanmıştır. Ayrıca bu çalışmada diyetle lahana takviyesinin beklendiği üzere kolonik bütirat seviyesini arttırdığı belirtilmiştir. Polifenollerin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkilerini gösteren çalışmalar, düzenli polifenol tüketiminin bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu modüle edebildiğini ortaya koymaktadır [6].

Polifenollerin farklı sağlık etkileri, bu bileşiklerin bağırsak mikrobiyotasıyla olan etkileşimi ile ilişkilendirilmektedir

[10]. Literatür değerlendirildiğinde, polifenol açısından zengin diyetlerle beslenen kişilerin kanser, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik dejeneratif hastalıklardan daha iyi korunabileceği sonucuna ulaşılmaktadır [11-13].

Bağırsak Mikrobiyotası ve Özellikleri

Bağırsak mikrobiyotası, trilyonlarca mikroorganizmadan oluşan ve yaşam boyunca birçok konakçı organizma ile etkileşime giren karmaşık bir ekosistemdir [39]. Bağırsağın mukozal yüzeyinde yaşama adapte olmuş anaerobik mikroorganizmalar mikrobiyotayı oluşturmaktadır [40]. Bazı araştırmacılar bağırsak mikrobiyotasının, konakçı görevi gören insan ile etkileşime giren ve insan sağlığını korumak için birçok temel işlevi yerine getiren bir "organ" olarak hareket edebileceğini öne sürmektedir [41]. GI sistemde kalın bağırsağın mikrobiyal çeşitliliği mideye kıyasla çok daha fazladır [10]. Bağırsak bakterilerinin %90'dan fazlasını *Firmicutes* (*Clostridium*, *Enterococcus*, *Lactobacillus* ve *Ruminococcus*) ve *Bacteroidetes* (*Prevotella* ve *Bacteroides*) oluşturmaktadır [42, 43].

Bağırsak mikrobiyotasının GI kanal üzerindeki etkileri şu şekilde sıralanabilmektedir:

1. Bağırsak mikrobiyotası, karmaşık yapıları sindirimi zor diyet liflerini fermente ederek asetat, propiyonat ve bütirat gibi KZYA üretmektedir. KZYA'lar bağırsak epitel hücrelerinin gelişimini ve farklılaşmasını pozitif olarak etkilemektedir. KZYA üretimi bağırsağın pH' ını azaltarak *Escherichia coli* gibi patojen bakterilerin gelişimini önlemektedir [44, 45].
2. "Kolonizasyon direnci" olarak adlandırılan duruma göre, patojenler ile mikrobiyota arasında besin maddeleri için rekabet bulunmaktadır. Bu durumda, bağırsak mikrobiyotası bağırsağı patojen mikroorganizmalardan koruyarak fonksiyonel bir bağışıklık sistemi geliştirmektedir [46].
3. Bazı mikrobiyota üyeleri bağırsak mukusundan antimikrobiyal peptit üretimine katkı sağlayarak, patojenlerin bağırsakta kolonize olmalarını önlemektedir [47].
4. İnce bağırsaktan sindirilmeden gelen proteinler kolondaki bakteriyel peptidaz ve proteazlar tarafından gama aminobütirik asit (GABA), norepinefrin, dopamin, histamin ve serotonin gibi nöroaktif bileşiklere metabolize olmaktadır [17].
5. Bağırsak mikrobiyotası lipoprotein lipaz inhibisyonunu baskılayarak lipit metabolizmasını olumlu etkilemektedir [8].
6. K vitamini ve bazı B grubu vitaminler (biotin, kobalamin, folat, nikotinik asit, pridoksin, riboflavin, tiamin) bağırsak mikrobiyotası tarafından sentezlenmektedir [48].
7. Bağırsak mikrobiyotası fenilalanin ve tirozin gibi aromatik amino asitleri katabolize ederek amino asit metabolizmasına katılmaktadır [49].
8. Mikrobiyota, bağırsak epitel hücreleri arasında bulunan zonula okludens (tight junction), zonula adherens ve desmozom bağlantılarını koruyarak, epitel bariyer bütünlüğünü sağlamaktadır [8, 50].

Bağırsak Mikrobiyotasını Etkileyen Faktörler ve Disbiyozis

Bağırsaktaki mikrobiyota çeşitliliği; yaş, beslenme alışkanlıkları, stres, alkol, sigara, egzersiz ve antibiyotik kullanımı gibi bazı faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörler mikrobiyota kompozisyonunda değişikliklere neden olmaktadır. Mikrobiyota kompozisyonundaki olumsuz yöndeki değişiklikler "disbiyozis" olarak adlandırılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının dengesi; hücrelerin çoğalmasını, metabolizmayı, enflamasyonu, bağışıklığı ve beyin-bağırsak ilişkisini korumak için kritik bir faktördür [51]. Disbiyozis durumunda, bağırsaktaki simbiyotik ilişkilerde azalma meydana gelebilir, mikrobiyota kompozisyonunda çeşitlilik kaybı olabilir ve istenmeyen patojenler gelişebilmektedir [46, 52, 53]. Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozise uğraması; enflamatuvar bağırsak hastalıkları, hassas/huzursuz bağırsak sendromu, kolorektal kanser, obezite, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, alerji, astım, nörolojik hastalıklar, depresyon ve kaygı bozukluğu gibi farklı kronik durumlara neden olmaktadır [39].

Mikrobiyota kompozisyonunu etkileyen faktörlerden ilki doğum şeklidir. Normal doğum ile doğan bebeklerin mikrobiyotasında, annenin vajinal mikrobiyotasında bulunan *Prevotella* ve *Lactobacillus* baskın iken, sezaryen ile doğan bebeklerde ise *Staphylococcus* baskındır [54]. Doğum sonrası anne sütü alımı da mikrobiyota üzerinde etkili bir diğer faktördür [55]. Bu kapsamda, Roger ve ark. [56] tarafından yapılan bir çalışmada anne sütü veya hazır mama ile beslenen bebeklerde *Bifidobacterium* popülasyonları incelenmiştir. Çalışma sonucunda, hazır mama ile beslenen bebeklere kıyasla anne sütü ile beslenen bebeklerin bağırsağında daha kompleks *Bifidobacterium* mikrobiyotası olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

İnsanların bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun şekillenmesinde bir diğer faktör ise beslenme şeklidir. De Filippo ve ark. [57] tarafından yapılan çalışmada, kırsal diyetle beslenen Afrikalı çocuklar ile batı diyetiyle beslenen Avrupalı çocukların bağırsak mikrobiyota kompozisyonu karşılaştırılmıştır. Temel besin kaynakları darı ve sorgum olan Afrikalı çocuklarda görülen kırsal diyet; nişasta, lif gibi bitkisel kaynaklı posa açısından zengin iken, yağ ve hayvansal kaynaklı protein bakımından zayıftır. Buna karşın Batı diyeti ise doymuş yağ, rafine karbonhidrat ve hayvansal kaynaklı protein bakımından ağırlıkta olup bu diyetle bitkisel posa alımı oldukça sınırlıdır. Çalışma sonucunda Avrupalı çocukların mikrobiyotasında *Enterobacteriaceae* (*Shigella* ve *Escherichia*) yoğunluğunun, Afrikalı çocuklara kıyasla daha fazla olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu çalışmada bitkisel lif alımı yüksek olan Afrikalı çocukların mikrobiyotasında, bitkisel polisakkaritleri parçalayan enzimlere sahip *Bacteroidetes* yoğunluğunun daha fazla olduğu da belirtilmiştir. Ayrıca Afrikalı çocuklarda, selüloz ve ksilanları parçalayabilme yeteneğine sahip olan *Prevotella* ve *Xylanibacter*'in daha baskın olduğu sonucuna varılmıştır.

Antibiyotik kullanımı bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunda negatif bir etki göstermektedir [58]. Antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyotası üzerine uzun süreli etkilerini gözlemlemek amacıyla sağlıklı bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, bireylere 7 gün klindamisin antibiyotiği verilmiştir. Çalışma kapsamında 2 yıl boyunca belli zamanlarda mikrobiyota kompozisyonları değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli değişikliklerin meydana geldiği belirtilmiştir. Bu çalışmada *Bacteroides* cinsinin 2 yıl sonra dahi orijinal kompozisyonuna dönmediği bildirilmiştir [59]. Yaşın ilerlemesi ile de birlikte mikrobiyotadaki çeşitlilik ve kararlılık azalmaktadır. Özellikle *Bifidobacterium* ve *Bacteroides*'in tür çeşitliliğinde azalma ve toplam sayısında düşüş meydana gelmektedir [60, 61].

Bağırsak Mikrobiyotasının Beyin Fonksiyonları Üzerindeki Etkileri

Mikrobiyota bağırsağın fizyolojik homeostazın korunmasının yanı sıra beyin fonksiyonları için de kilit rol oynamaktadır [62]. Son yıllara ait çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasında direkt bir ilişkiden söz edilmekte ve buna beyin-bağırsak hattı adı verilmektedir [16]. Beyin-bağırsak hat dengesinde meydana gelen değişimler, nörolojik bozukluklar ve nörodejeneratif hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir [63]. Mikrobiyota tarafından sentezlenen hormonlar, merkezi sinir sisteminde nörotransmitter olarak işlev görmektedir. Bu nörotransmitter maddelere serotonin, melatonin, GABA ve asetilkolin örnek olarak verilebilir [64]. Bu maddelerden biri olan GABA, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* cinsleri tarafından salgılanmaktadır [65]. Noradrenalin, dopamin ve serotonin gibi diğer nörotransmitterler ise *Escherichia* ve *Bacillus* cinsleri tarafından salgılanmaktadır [66, 67].

Mikroorganizmalar, midede bulunan asit ortamından korunmak amacıyla nöroaktif bir molekül olan GABA'yı salgılamaktadır [68]. Protein yapısına katılmayan bir aminoasit olan GABA, memelilerin merkezi sinir sisteminde sinir iletimini yavaşlatarak inhibitör etki göstermektedir. Bu mekanizma sayesinde GABA, nörolojik rahatsızlıklar üzerinde faydalı etkilere sahiptir [64, 68-72]. Beyinde, GABA seviyesinin artmasına veya azalmasına bağlı olarak bazı psikolojik ve nörolojik rahatsızlıklar gözlenmektedir [73]. Yapılan çalışmalarda, depresyon hastalarının beyinlerinde GABA konsantrasyonunun düşük olduğu belirtilmiştir [74]. Ayrıca zihinsel ve davranışsal bozukluklara neden olan kalıtsal Huntington hastalığında da, hasta bireylerin beyinlerinde GABA seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, bu eksikliğin giderilmesi için hasta bireylere GABA takviyesi yapılmasının uygun olduğu bildirilmiştir [75].

Hem merkezi sinir sisteminde hem de bağırsakta nörotransmitter görevi gören serotoninin %95'i bağırsaklarda mikrobiyota tarafından sentezlenmektedir [15]. Serotoninin amiloid beta (A β) peptidlerinin oluşumunu azaltabileceği bilinmektedir. A β peptidlerinin nörofibrillerde birikimi ile; nöron kayıpları gerçekleşmektedir [63, 76]. Serotonin düzeyindeki

değişiklikler GI sistemi etkileyerek duygudurum bozukluklarına sebep olmaktadır [77]. Karbonhidrat bakımından zengin gıdaların tüketimi, beyindeki serotonin seviyesini artırarak kişinin ruh halini iyileştirebilmektedir. Yeni Zellanda'da yapılan bir çalışmada polifenolce zengin olan meyve-sebzelerin bol miktarda tüketildiği bir diyet uygulamasından sonra katılımcıların daha sakin, daha mutlu ve enerjik hissettikleri bildirilmiştir [78]. Mevsimsel duygu durum bozuklukları, adet öncesi stres sendromu ve nikotin yoksunluğu gibi depresif sorunlar yaşayan bireylerde, karbonhidrat bakımından zengin gıdaların tüketimi sonucu ruh hali olumlu yönde değişim göstermektedir [14].

Mikrobiyal metabolizma sonucu üretilen bütirat, asetat ve propiyonat gibi KZYA' lar bağırsak epitel hücrelerinde G proteine bağımlı reseptörleri (GPR41 ve GPR43) aktive etmektedir. Aktifleşen reseptörler beyin-bağırsak hattını etkileyerek, bağırsağın boşalmasını geciktiren peptit YY' nin salgılanmasını düzenlemektedir. Peptit YY' nin salgılanması ile vücutta besinlerin emilimi ve depolanma süresi artmaktadır [79,80]. Bu kapsamda KZYA'lar; glukoz metabolizması ve bağırsak geçirgenliği gibi bir dizi fizyolojik fonksiyonu etkileyebilmektedir. Ayrıca KZYA'lar, yine G-proteinleri aracılığıyla beyni etkileyerek sinir iletimini düzenlemektedir [81,82]. Bu aktiviteler sayesinde KZYA'lar anti-enflamatuvar, anti-karsinojenik ve immünomodülatör etkiler göstererek sağlık açısından önem arz etmektedir [41].

Polifenollerin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerindeki Etkileri

Polifenollerin faydalı etkilerinin orijinal formlarından ziyade, GI kanalda bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen fenolik metabolit formundan kaynaklandığı bildirilmektedir [83]. Diyette bulunan toplam polifenollerin %5-10'luk kısmı genellikle deglikosilasyona uğrayarak ince bağırsakta absorbe edilmektedir [84]. İnce bağırsakta absorbe edilmeden kalan %90-95'lik kısmı ise kalın bağırsaktaki kolon bakterileri tarafından parçalanmaktadır [85]. Bağırsak mikrobiyotasının aktivitesi sonucunda polifenollerin yapısındaki glikozidik bağların parçalanması ve heterosiklik yapının bozulması ile polifenoller daha basit türevlere indirgenmektedir ve böylece emilimleri artmaktadır. Bunun sonucunda da kalın bağırsakta, patojenlerin gelişimi engellenebilmektedir [6, 86]. Polifenoller prebiyotik etki göstererek, spesifik bakteri suşlarının gelişimini uyarmaktadır. Böylece bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde önemli değişikliklere neden olmaktadır [6]. Guergoletto ve ark. [87] tarafından yapılan çalışmada, juçara posası fermantasyonunun bağırsak mikrobiyotası üzerinde prebiyotik etki gösterdiği ortaya konmuştur. Aynı çalışmada bu ekstraktın; asetat ve propiyonat gibi KZYA'ların üretimini arttırdığı bildirilmiştir. Yapılan pek çok çalışma sonucunda prebiyotik etki gösteren moleküllerin, ruh halini modüle edebilen nörotransmitter seviyelerini artırabileceği gösterilmiştir [88-90]. Bu yönüyle prebiyotik kullanımı beyin-bağırsak hattını modüle etmek için ek bir strateji olarak görülmektedir [91].

Polifenoller ve Bağırsak Mikrobiyotasının Nörolojik Hastalıklarla Olan İlişkisi

Alzheimer

Alzheimer hastalığı; merkezi sinir sisteminin çeşitli bölümlerindeki nöron ve sinaps kayıpları sebebiyle ortaya çıkan; bilişsel işlevlerde azalma, öz bakım yetersizlikleri, çeşitli nöropsikiyatrik ve davranışsal bozukluklar ile karakterize, ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır [92]. Alzheimer hastalığında kromozomlardaki bazı genlerinin mutasyonları sonucunda, Aβ peptid seviyelerini arttığı bildirilmiştir [93]. Aβ peptidlerinin hücre içi nörofibrillerde birikmesi ile; nöron kaybı, beyin yapısının kademeli olarak bozulması ve iltihaplanması sonucunda zihinsel fonksiyonlarda azalma gözlenmektedir [94].

Alzheimer hastalığı, sadece merkezi sinir sistemiyle bağlantılı gibi görülse bile çevresel faktörler de hastalığın oluşmasında birer etkidir [95]. Değişmiş bağırsak mikrobiyotasının Alzheimer hastalığında belirleyici bir rolü olabileceği öne sürülmektedir [6]. Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozise olması durumunda, kan beyin bariyer bütünlüğü bozulmaktadır. Bu durum ise beyin fonksiyonlarını etkilemektedir [63, 96]. Alzheimer hastalarında, disbiyozis sonucu tetiklenen mukozal bozulma ile Gram (-) bakteri sayısında bir artış gözlenmektedir [94].

Alzheimer hastalığında mikrobiyal enfeksiyonun etkisine ilişkin yapılan bir çalışmada, enfeksiyondan bir hafta önce probiyotik takviyesinin enfeksiyona bağlı mikrobiyota dengesizliğini etkili bir şekilde düzelttiği ve hastalıkla ilişkili stresi de önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca psikolojik stres ile enterik bakteriyel bir enfeksiyonun, öğrenme ve hafıza kaybı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [97]. Yapılan klinik çalışmalarda, beyin amiloidozu görülen bilişsel bozukluğa sahip yaşlı hastaların bağırsağında; anti-enflamatuar özellikteki *Eubacterium rectale* ve *Bacteroides fragilis* sayılarının, pro-enflamatuar karakterdeki *Escherichia* ve *Shigella* sayılarına göre daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda bazı klinik çalışmalar, Alzheimer hastası bireylerde *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria* takviyesinin bilinç, duygusal ve duygusal fonksiyonları geliştirdiğini bildirmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda polifenoller, prebiyotik görev üstlenerek; disbiyozisi önleme, serbest radikal süpürme ve hücrenin stres yanıtını artırma gibi işlevler ile Alzheimer hastalığının başlangıcına karşı etkili olabileceği ifade edilmiştir [98]. Polifenol takviyesinin mikrobiyota ve Alzheimer üzerine etkisini araştıran, insanlar üzerinde yapılan birçok denemede, polifenollerinin tüketilmesi neticesinde bağırsakta *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* kolonizasyonunun arttığı, bunun sonucunda amiloid birikimi ve serebral enflamasyonun azaldığı bulgulanmıştır [97-102].

Parkinson

Parkinson; istirahat tremoru (titreme), bradikinezi (hareketlerin yavaşlaması), kas rijiditesi ve yürüme bozukluğu gibi çeşitli motor bozukluklarıyla karakterize

edilen bir hastalıktır. Parkinson hastalığında bilişsel bozukluk, anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları ve GI fonksiyon bozukluğu gibi yaşam kalitesi üzerinde doğrudan etkisi olan motor dışı rahatsızlıklar da gözlenmektedir [103].

Parkinson hastalığında motor bozuklukların görülmesinden yaklaşık iki sene önce başlayan bağırsak fonksiyon bozukluğu; bağırsak hareketliliğini ve mikrobiyota kompozisyonunu etkilemektedir. Parkinson hastalığında mikrobiyota dengesinin bozulması nedeniyle kabızlık ve disbiyozis gibi bazı GI bozukluklar görülebilmektedir [104]. Bu bozukluklar neticesinde KZYA sentez miktarı düşmektedir. Bunun sonucunda GI hareketlilik azalmaktadır [105]. Achour ve ark. [106] tarafından yapılan bir çalışmada, zeytinin majör fenolik bileşiği olan oleuropeinin, Parkinson hastalarındaki mitokondriyal oksidatif stresi azaltma yeteneği araştırılmıştır. Araştırma sonucunda oleuropeinin, süperoksit dismutaz aktivitesinin bloke etmesi ile oluşan mitokondriyal ROT seviyesini azalttığı, böylece nöron ölümünü önemli ölçüde önlediği bildirilmiştir. Bu kapsamda oleuropein, nöronal dopaminerjik bir hücre modelde nöroprotektif özellik gösterdiği bildirilmiştir.

Otizm

Otizm spektrum bozuklukları; tekrarlayan davranışlar, öğrenme ve sosyal iletişimdeki zorluklar ile tanımlanan nörogelişimsel bozukluktur [107]. Otizmin etiolojisi tam olarak anlaşılmamakla beraber genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili olduğu bilinmektedir [108].

Otizmli çocuklarda sıklıkla görülen karın ağrısı, ishal ve kabızlık gibi GI semptomların otistik davranışlar üzerinde belirgin bir şekilde etkisinin olduğu bildirilmektedir [109, 110]. Magistris ve ark. [111] tarafından yapılan çalışmada, inceleme altındaki otizm hastalarının, aşırı bir bağırsak geçirgenliğine sahip oldukları bildirilmiştir. Adams ve ark. [81] tarafından yapılan bir çalışmada ise, otizmden etkilenen çocukların mikrobiyota kompozisyonunda daha düşük sayıda *Bifidobacterium* gözlenirken, *Lactobacillus* sayısının daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

Otizm hastalarındaki değişen mikrobiyota dengesi disbiyozise neden olmanın yanında beyin fonksiyonlarını da etkilemektedir. Otizm tanılı çocuklarda; bağırsak geçirgenliğinde artış, mitokondriyal fonksiyon bozukluğu ve bağırsak disbiyozisi nedeniyle serotonin sentez bozuklukları görülmektedir [112]. Serotonin düzeyindeki değişikliklerin beyin aktivitesini etkileyerek duygu durum bozukluklarına sebep olduğu bilinmektedir [113]. Yapılan bir çalışmada, resveratrol içeriğiyle öne çıkan polifenollerin, otizm hastalarında, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu önleyerek mitokondri aktivitesini düzenleyebileceği gösterilmiştir [114]. Taliou ve ark. [115] tarafından yapılan çalışmada otizm tanısı konan hastalara luteolin, kuersetin ve kuersetin glikozit rutininden oluşturulan bir formülasyon, diyet takviye edilmiştir. Çalışmada bu polifenolik tedaviye tabi tutulan otizmli çocukların anormal davranışlarında, iletişim ve konsantrasyon problemlerinde bir azalma olduğu sonucuna varılmıştır.

Mikrobiyota-Beyin-Bağırsak Modülatörü olarak Polifenoller

GI sistemde bulunan mikrobiyota ile merkezi sinir sistemi ve beyin-bağırsak hattı arasındaki bağlantı nöroendokrin sistem olarak kabul edilmektedir. Nöroendokrin sistem stres yanıtında önemli bir rol oynamaktadır. Bağırsak ve beyin arasındaki iletişim birbiriyle örtüşen birden fazla yol içermektedir. Bunlar; enterik sinir sistemi, nöroimmün ve nöroendokrin sistemdir. Bağırsak mikrobiyotası sinir, endokrin ve bağışıklık sistemi üzerine etki ederek, beyin fonksiyonlarını düzenlemektedir. Hem nörotransmitter hem de nöropeptit üretebilen mikrobiyota, nöroaktif metabolitlerin üretimine etki ederek beyin fonksiyonlarını doğrudan modüle edebilmektedir [116].

Polifenollerin sağlık üzerindeki etkileri esas olarak hücre bileşenleri ile etkileşimlerine bağlıdır. Polifenoller hücre sinyalleşme basamaklarını düzenleyen bazı membran proteinlerinin aktivitesini modüle ederek, plazma zar yapısının fiziksel özelliklerini değiştirebilmektedir. Aynı zamanda hücre membranları ile etkileşimlerine bağlı olarak çözünür proteinler ve transkripsiyon faktörlerini değiştirebilmektedir [32].

Beslenme şekli, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi açısından önemlidir ve sağlık üzerinde büyük bir etkisi olabileceği kabul edilmektedir [117]. Polifenoller, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu düzenlemesi nedeniyle beyin-bağırsak hattını modüle etmede yeni bir strateji olarak görülmektedir [91]. Hem insanlarda hem de hayvanlarda yapılan birçok çalışma polifenollerin, ruh hali ve bilişi modüle etmeye izin veren nörotransmitter seviyelerini arttırabileceğini göstermiştir [86-88]. Polifenoller ruh halini modüle etmenin yanı sıra hipokampal nöroenez ve serebral kan akımı gibi faktörleri düzenleyerek hafızayı geliştirebilmektedir [118,119]. Torres-Perez ve ark. [120] tarafından yapılan bir çalışmada resveratrolün nanomolar konsantrasyonda, dişi farelerin hipokampusündeki nöron üretimi ile hafıza ve öğrenmeyi destekleyen dendritik hücre sayısını arttırdığı ileri sürülmüştür. Yapılan bir diğer çalışmada, resveratrolün 50-80 yaş arası sağlıklı yetişkinlerde, hafıza gücünü ve hipokampusün fonksiyonel aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir [121]. Rendeiro ve ark. [122] tarafından yapılan bir klinik çalışmada, sağlıklı genç ve yaşlı bireylere flavonoidce zengin yaban mersini içeceğinin tüketimi sonrasında; oksipital korteks, presentral, frontal ve parietal loblar gibi beyinin belirli bölgelerinde, kan akışında bir artış gözlenmiştir. Kan akışındaki bu artış bilişsel yetenekleri olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir.

Polifenol İçeren Bazı Gıdalar ve Bağırsak Mikrobiyotasını Düzenleyici Etkileri

Meyve ve Sebzeler

Meyvelerde bol miktarda bulunan polifenollerin, obezite, kanser, kardiyovasküler rahatsızlıklar gibi birçok kronik hastalığı önlediği bildirilmektedir [123, 124]. İngiltere’de 122 kişide yapılan randomize kontrollü bir çalışmada, artan meyve ve sebze tüketimiyle, *Clostridium leptum*,

Ruminococcus bromii ve *Ruminococcus flavefaciens* türlerinde artış gözlenmiştir. Potansiyel patojen olan *Clostridia*’da azalış görülmesinden yola çıkılarak; polifenollerin bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu değiştirip düzenleyebileceği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu durum obeziteyi önleme açısından da önemlidir [125].

Üzüm, resveratrol açısından oldukça zengin bir meyvedir [123, 126]. Resveratrol, adipoz doku ağırlığının azalmasını sağlayarak kilo alımını önleyebilmektedir. Yapılan bir çalışmada resveratrol yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerde; *Bacteroidetes/Firmicutes* oranı, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* miktarlarını artmasını teşvik ederken *Enterococcus faecalis*’ de ise bir azalmaya neden olmaktadır [127]. Pozuelo ve ark. [128] tarafından yapılan çalışmada polifenol bakımından zengin üzüm lifi tüketiminin, sıçanların bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliği üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışma sonunda polifenol bakımından zengin üzüm lifinin *in vitro* ortamda *Lactobacillus reuteri* ve *Lactobacillus acidophilus* üzerinde uyarıcı etki gösterdiği belirlenmiştir. Buna göre, polifenol ve lif içeriğine sahip gıdalar açısından zengin bir diyetin, mikrobiyota modülasyonu yoluyla konakçının GI sağlığını arttırabileceği gösterilmektedir. Kahouli ve ark. [129] tarafından yapılan bir araştırmada *L. reuteri*’nin KZYA üretmesi ile kolon kanserinde hücre büyümesini önleyebildiğini bildirilmiştir. Bu çalışmada *L. reuteri* antikanserojenik bileşikler üretme yeteneğine sahip olduğunu ve kolon kanserinde potansiyel biyoterapötik etkiye sahip olduğu ileri sürülmektedir. Viveros ve ark. [130] tarafından yapılan çalışmada; broiler civcivlerinin diyetine üzüm çekirdeği ekstraktı ilave edilmiştir. Çalışma sonucunda diyete üzüm ekstraktlarının ilavesi ile bağırsak mikrobiyotasında kontrol grubuna göre *E.coli*, *Lactobacillus* ve *Enterococcus* tür popülasyonlarının ve biyoçeşitliliğin arttığı belirlenmiştir.

Elmanın başat fenolik bileşikler klorojenik asit, kateşin, epikateşin, rutin ve prosiyanidinlerdir. Elmadaki prosiyanidinler çeşitli polimerize kateşinlerden oluşmaktadır [131]. Condezo-Hoyos ve ark. [132] tarafından yapılan bir çalışmada 7 farklı elma türü, diyet lifi ve polifenol içeriği bakımından incelenmiştir. En yüksek diyet lif ve polifenol içeriğine sahip olan *Granny Smith* türü elmalar, obez farelerin diyetine eklenmiştir. Çalışma sonucunda obezite üzerinde etkili olan *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Escherichia coli* ve *Bifidobacterium* gibi bakterilerin sayısının obez farelerde artarak, obez olmayan kontrol gruptakilerinin sayılarına yaklaştığı ortaya çıkmıştır. Bir başka çalışmada elmadan elde edilen pektin tüketiminin yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanların mikrobiyotasındaki değişim incelenmiştir. Çalışma sonunda yüksek yağlı diyet ile beslenen sıçanların kolonunda, *Firmicutes* miktarının azalması sonucu kilo alımının önlenildiği belirlenmiştir. Ayrıca *Bacteroidetes* sayısındaki görülen artış ile metabolik endotoksemi ve enflamasyonun azaldığı saptanmıştır [133]. Yüksek yağ ve sakkaroz ağırlıklı bir diyet ile beslenen C57BL/6J farelerinin kullanıldığı bir çalışmada, polimerik yapıdaki elma prosiyanidinlerin tüketimi ile *Firmicutes/Bacteroidetes* oranının azaldığı,

Akkermansia yoğunluğunun ise kontrole kıyasla sekiz kat arttığı belirlenmiştir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, prosiyanidinlerin obezite kontrolünde kullanılabilceğini ortaya koyma açısından önem taşımaktadır [134].

Benzer şekilde yaban mersini, siyah ahududu ve kırmızı böğürtlen gibi berry meyvelerinin bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek, obezite kontrolünde etkili olduğu bildirilmektedir [135-137]. Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen ratlarda, yaban mersini tozunun tüketimiyle *Firmicutes* ve *Bacteroidetes* sayılarının azaldığı, *Gammmaproteobacteria* ve *Proteobacteria* yoğunluğunun ise arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca enflamasyondan sorumlu bir sitokin olan TNF- α ve IL-1 β seviyelerinin azaldığı ve insülin duyarlılığının geliştiği belirlenmiştir [135]. Siyah ahududu polifenollerini üzerinde yapılan bir çalışmada anti-enflamatuar özellikteki; *Akkermansia* ve *Desulfovibrio* gibi bağırsak mikrobiyota üyelerinin miktarının artması sonucunda, bağırsak iltihabının önlenebileceği saptanmıştır [137]. Benzer şekilde antosiyanin ve ellagitanin gibi polifenollerce zengin bir meyve olan kırmızı böğürtlenin C57BL/6J fareleri üzerindeki etkisinin incelendiği bir çalışmada ise dondurarak kurutulmuş kırmızı böğürtlen, %20 oranında (ağırlık/ağırlık) yüksek yağlı diyetle eklenmiştir. Çalışma sonucunda bağırsak mukozasına faydalı olduğu bilinen *Akkermansia* ve *Faecalibacterium* miktarını arttırdığı, buna bağlı olarak anti-enflamatuar ve obezite önleyici etkinin ortaya çıktığı belirlenmiştir [136].

Bahsedilen meyveler dışında mango ve narenciye de bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek obezite önleyici etki göstermektedir [138, 139]. Yüksek yağlı diyet uygulanmış C57BL/6 farelerinin diyetlerine dondurularak kurutulmuş mango pulpu ilave edilen bir çalışmada, *Bifidobacteria* ve *Akkermansia* seviyelerinin artarak, bağırsak disbiyozisinin önlenildiği sonucuna varılmıştır [138]. Tung ve ark. [139] tarafından yapılan bir çalışmada ise turuncuğil kabuğundan izole edilen ve obezite kontrolünde etkili olduğu bilinen polimetoksiflavonlar ve hidroksilpolietoksiflavonlar, oral yolla yüksek yağlı diyet ile beslenen farelerin diyetine takviye edilmiştir. Çalışma sonucunda fare bağırsağındaki *Prevotella* miktarındaki artış saptanmıştır. Bunun yanında vücut ve adipoz doku ağırlığının azaldığı böylece sterol düzenleyici özelliğe sahip Protein 1, Perilipin 1 proteinini ve damlacıklı lipid seviyesinin düştüğü bildirilmiştir.

Yeşil sebze dokularındaki kloroplast birimi olan, tilakoidlerin GI geçişi ve mikrobiyal kompozisyonuna etkisini inceleyen bir çalışmada yüksek yağlı diyet ile beslenen farelere tilakoid takviye edilmiştir. Çalışma sonucunda kontrol grubuna kıyasla tilakoid takviye edilmiş farelerde toplam bakteri sayısının arttığı görülmüştür. Ayrıca iştah hormonlarının düzenlenmesi sonucunda tokluk hissinin arttığı ve böylece kilo alımı önlenebileceği belirtilmiştir [140]. Özetle, yapılan çalışmalar farklı meyvelerden elde edilen fenolik bileşiklerin bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkileyerek; obezite kontrolü, enflamasyonun

engellenmesi, insülin duyarlılığının artması gibi insan sağlığına faydaları olduğunu ortaya koymaktadır.

Baharatlar

Baharatlar uzun yıllardan beri lezzet verici olarak kullanılmaktadır. Baharatlarda bulunan polifenollerin antibakteriyel, anti-kanser, anti-enflamatuar ve obezite önleyici etkileri bulunan pek çok biyoaktif bileşene sahip olduğu bilinmektedir [141].

Son zamanlarda adından sıkça söz edilen zerdeçaldaki ana biyoaktif madde olan kurkumin, antioksidan ve anti-enflamatuar özelliklere sahip olup, çeşitli kanser türlerine karşı yararlı etkiler göstermektedir [142]. Zhang ve ark. [143] tarafından yapılan bir çalışmada östrojen eksikliği bulunan farelere suda çözdürülmüş kurkumin ekstraktı takviye edilmiştir. Çalışma sonucunda *Firmicutes* ve *Bacteroides* yoğunluğunun azaldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada kurkuminin kilo alımını önleyici etkiye sahip olduğu ve östradiol serum seviyesini azalttığı sonucuna varılmıştır. Benzer şekilde farelerde kalın bağırsak iltihabına karşı kurkumin nanopartikülü olan Theracurmin'in bağırsaktaki bütirat üreten bakterilerin yoğunluğunu artırarak, fekal bütirat seviyesini yükselttiği gözlenmiştir. Fekal bütirat seviyesinin yükselmesi sonucu kolonik enflamasyondan sorumlu proteinlerin transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin inaktive olma ve bağırsak iltihaplanmasının engellendiği saptanmıştır [144]. Kurkumin, nörodejeneratif hastalıkları önleyebilmesi ile de dikkat çekmektedir. Nörodejeneratif hastalıklardan sorumlu mekanizmalar tam olarak açıklanamamakla beraber oksidatif stres ve enflamasyon önemli etkenler olarak kabul edilmektedir [144-147]. Beyin yaşlanmasında temel etkenlerden biri olan reaktif oksijen türleri (ROT), nörodejeneratif hastalıkların başlangıcında ve ilerlemesinde rol oynamaktadır [26, 27]. Nöron hücreleri düşük ROT seviyesine dahi hassasiyet göstermektedir [148]. Bu kapsamda kurkumin, ROT'u temizleyerek nöroprotektif bir rol oynamaktadır. Bu etki kurkuminin süperoksit dismutaz aktivitesini artırmasından ileri gelmektedir [149]. Ana antioksidan enzimlerden biri olan süperoksit dismutaz, süperoksidi sırası ile hidrojen peroksit ve oksijene dönüştürmektedir. Hidrojen peroksitin su ve moleküler oksijene ayrışmasını katalize edebilen bir enzim sınıfı olan katalazlar, hücreyi ROT'ların neden olduğu oksidatif hasardan korumaktadır [148]. Kurkuminin bir türeği olan tetrahidro kurkumin; iki farklı *E. coli* suşu (ATCC 8739 ve DH10B) tarafından sentezlenmektedir. Bu metabolitin; A β peptidi kaynaklı toksisiteye karşı *in vitro* koruyucu olduğu, *in vivo* nöroenflamasyonu modüle ettiği, β -amiloid lifleri tarafından tetiklenen ROT seviyesini düşürdüğü ve mitokondriyal membran potansiyelini azalttığı bildirilmektedir [148]. Tetrahidro kurkumin, dopamin seviyesini arttırmakta ve nörotransmitterlerin degradasyonu aracılığıyla beyinsel oksidatif stresi yükselten monoamin oksidaz aktivasyonunu inhibe etmektedir. Monoamin oksidaz aktivitesinin inhibisyonunun Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir [150, 151]. Ayrıca bazı *in vivo* çalışmalarda tetrahidro kurkuminin, nöroflamasyon oluşumunu

düzenlediği ve β -amiloid lifleri tarafından tetiklenen ROT seviyesini düşürdüğü belirtilmiştir [152, 153].

Önemli baharatlardan biri olan biberde bulunan kapsaisin, biberin biyolojik aktivitesinde önemli bir rol oynamaktadır. Shen ve ark. [154] tarafından yapılan bir çalışmada, kapsaisinin yüksek yağlı diyet ile beslenen C57BL/6 farelerinde çeşitli patojen cinslere sahip olan *Proteobacteria* sınıfı mikroorganizmaların gelişimini sınırlandırdığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada kapsaisinin *Akkermansia muciniphila* seviyesini artırarak, obezite önleyici etki gösterdiği de saptanmıştır. Kang ve ark. [155] tarafından yapılan bir çalışmada sağlıklı Çinli yetişkinlerin diyetlerine 6 haftalık kontrollü bir beslenme denemesinde sırasıyla 0, 5 ve 10 mg/gün biber tozu takviyesi yapılmıştır. Çalışmada iştah düzenleyicisi olan ve açlık durumunda daha çok salgılanan plazma ghrelin hormonu seviyesinin düştüğü bulgulanmıştır. Ayrıca bu çalışmada *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı ve *Faecalibacterium* seviyelerinin değişmesinden kaynaklı olarak bağırsak mikrobiyota kompozisyonunun modüle edilebildiği belirlenmiştir. Benzer şekilde Song ve ark. [156] tarafından yapılan bir çalışmada da kapsaisinin obez ve diyabetik farelerde bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu değiştirdiği bildirilmiştir. Çalışmada kapsaisinin, mikrobiyotada bulunması istenen *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve *Roseburia* seviyesini artırırken, çeşitli enfeksiyonlara neden olan *Bacteroides* ve *Parabacteroides* gelişimini önlediği sonucuna varılmıştır. Bu durumun ise diyabetik farelerde gelişmiş glukoz toleransına katkı sağladığı ve açlık durumunda daha çok salgılanan plazma ghrelin hormonu seviyesini azalttığı bildirilmiştir.

Biberiye, *Lamiaceae* familyasına ait aromatik bir çalıdır [157]. Karnosik asit açısından zengin olan biberiye, doğal antioksidanlarla karşılaştırıldığında antioksidan kapasitesi en yüksek baharat olarak kabul edilmektedir [158]. Biberiyenin antioksidan ve antimikrobiyal aktivitesi içerdiği yüksek fenolik bileşiklerden ileri gelmektedir [159]. Biberiye *Blautiacoccoides* ve *Prevotella* popülasyonlarının gelişimini desteklerken; *Lactobacillus*, *Leuconostoc* ve *Pediococcus* popülasyonlarını inhibe etmektedir [160].

Cinnamomum cinsine ait ağaçların iç kabuğundan elde edilen bir baharat olan tarçın; kateşin, prosiyanidin, sinamtannin, trans-sinnamik asit ve flavonları gibi polifenoller açısından zengindir [161]. Taher ve ark. [162] tarafından yapılan bir çalışmada suda çözünen tarçın polifenollerinin adipogenezini geliştirdiği bildirilmiştir. Van ve ark. [163] tarafından yapılan çalışmada ise yüksek yağlı diyet uygulanan C57BL/6J farelerinin diyetlerine 8 hafta boyunca tarçın kabuğu ekstraktları takviye edilmiştir. Çalışma sonucunda tarçın kabuğu ekstraktlarının, fare bağırsağındaki antimikrobiyal peptitleri ve hücreler arası bağlantı proteinlerinin seviyelerini düzenleyebildiği bildirilmiştir. Aynı çalışmada tarçın kabuğu ekstraktlarının *Peptococcus* seviyesini düşürmenin yanında kilo alımını ve yağ dokusu iltihaplanmasını azalttığı da saptanmıştır. Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, genel olarak bu preparatların bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde değiştirdiği sonucuna varılmıştır.

Bal

Baldaki polifenoller, balın görünümü ve fonksiyonel özellikleri bakımından önemli etkilere sahiptir [164]. Baldaki, ana polifenoller flavonoidlerdir [165, 166]. Balda bulunan polifenollerin, çeşitli şekillerde nörodejeneratif hastalıklara karşı etkileri;

1. Nöronları oksidatif stresten korumak [167],
2. Nöronları A β kaynaklı nöronal yaralanma ve nörotoksiteden korumak [168],
3. Hipokampal hücreleri nitrik okside bağlı toksisiteye karşı korumak [169],
4. Nöronal ve glial hücre sinyal yollarını düzenlemek [170] şeklinde sıralanabilir.

Balda bulunan bir polifenol olan luteolin mikroglia ile indüklenen nöronal hücre ölümüne karşı nöroprotektif aktivite sergilemektedir. Yaşlı sıçanların hipokampusunda yapılan bir çalışmada luteolin; mikroglia ile ilişkili iltihaplanmanın önlenmesiyle mekansal çalışma hafızasını arttıran bir flavonoid olduğu bildirilmiştir [171]. Luteolin, sinaptik fonksiyonu koruyarak nörodejeneratif hastalıklarda, bazal sinaptik aktarımı arttırdığı ve böylece hafızanın güçlenmesine katkıda bulunduğu bilinmektedir [172].

Çay

Camellia sinensis bitkisinin yapraklarından elde edilen çayın polifenol içeriği oksidatif fermantasyon derecesine bağlı olarak değişmektedir. Çaydaki en baskın polifenoller kateşinler ve theaflavinlerdir. Çay yapraklarının fermantasyonu ile üretilen siyah çaya, turuncu-kırmızı rengini theaflavin denen sekonder polifenoller vermektedir. Theaflavinler antibakteriyel özellik göstererek midede problem çıkaran *Helicobacter pylori*'nin gelişimini inhibe etmektedir [173, 174]. Çay polifenoller hücrelerde lipid birikimini azaltıp, bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek obeziteye karşı koruyucu bir etki göstermektedir [175]. Çaylardan elde edilen polifenoller, faydalı bakterilerin çoğalmasını teşvik ederken; *Bacteroides*, *Prevotella* ve *Clostridium histolyticum* seviyelerini azaltmaktadır. Yine çay polifenollerinin KZYA seviyesini arttırdığı da bilinmektedir [176, 177]. Çay tüketimi ile bağırsakta amonyak ve diğer zararlı aminleri sentezleyen *Enterobacteriaceae* üyelerinin sayısı azalmaktadır. Buna karşın çay tüketimiyle, organik asit üreterek intestinal pH'yı düşürebilen *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* sayılarında ise artış gözlenmektedir [178]. Çay fenoliklerinin nöral hastalıklara karşı koruyucu etkileri de bulunmaktadır. Örneğin çay flavonoidleri, antioksidan özelliğiyle nörolojik fonksiyonlarda düzensizliğe neden olan oksidatif stresi önleyebilmektedir [179]. Weinreb ve ark. [180] tarafından yapılan çalışmada, yeşil çayda bulunan epigallokateşingallatin serbest radikal temizleme ve demir bağlama yeteneğiyle antioksidan enzimlerin çalışmasını düzenleyerek, Alzheimer ve Parkinson gibi nöral hastalıklara karşı koruyucu etki gösterebilmektedir.

Şarap

Kırmızı şarapta bulunan polifenoller; antosiyaninler, flavan-3-ols, gallik asit ve stilbenlerdir [181,182]. Literatürdeki mevcut çalışmalar kırmızı şarap özütlerinin; *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides* ve *Ruminococcus spp.*'nin gelişimini desteklerken, *C. histolyticum* grubunu inhibe ettiği bildirilmiştir [10, 182-185]. Moreno-Indias ve ark. [186] tarafından yapılan bir çalışmada 10 kişilik metabolik sendrom hastası grubu ve 10 kişilik sağlıklı kontrol grubu, 30 gün boyunca alkollü kırmızı şarap ve alkollü giderilmiş kırmızı şarap tüketmiştir. Çalışma sonucunda kırmızı şarap polifenollerinin metabolik sendrom hastalarında, lipopolisakkarit üretme yeteneğine sahip olan ve gelişimi istenmeyen *Escherichia coli* ve *Enterobacter cloacae* sayısını azalttığı bulgulanmıştır. Öte yandan bağırsak epitelini koruyucu etki gösteren *Bifidobacteria*, *Lactobacillus* ve bütirat üretebilen *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Roseburia* miktarının önemli ölçüde arttığı bildirilmiştir. Çalışmada kırmızı şarabın; bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu, metabolik sendrom ve obezite ile ilişkili hastalıkların kontrolünde etkili bir gıda olabileceği sonucuna varılmıştır. Kırmızı şarap tüketiminin mikrobiyota kompozisyonu üzerine etkisinin incelendiği bir diğer çalışmada ise bağırsak mikrobiyotasında *Enterococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides uniformis*, *Eggerthella lenta*, *Blautia coccooides* ve *Eubacterium rectale* sayılarında anlamlı bir artış olduğu bulgulanmıştır. [187]. Özetle tüm bu çalışmalar, şarap polifenollerinin, mikrobiyota kompozisyonunu değiştirebildiğini, bu sayede sağlık üzerinde olumlu etkiler göstererek çeşitli hastalıklara karşı koruyucu olabileceğini göstermektedir.

Kakao

Kakao, flavanoller başta olmak üzere polifenoller açısından oldukça zengin bir gıdadır [188]. Kakao çekirdeği polifenoller arasında kateşin (%37), antosiyanin (%4) ve prosiyanidinler (%58) yer almaktadır [189]. Wang ve ark. [190] tarafından yapılan bir çalışmada, yüksek prosiyanidin ve epikateşin ihtiva eden kakao tozu veya çikolata tüketiminin, insan plazmasının antioksidan aktivitesini arttırdığı belirlenmiştir. Baba ve ark. [191] yaptıkları bir çalışmada, farelerin kakao tozu tüketimleri ile beraber kan plazmalarının antioksidan kapasitelerinin ve oksidan ajanların sebep olduğu eritrosit hemoliz dirençlerinin arttığını bildirilmiştir. Kakao polifenollerinin in vivo ortamda, nitrik oksit (NO) biyoyararlılığını arttırmaktadır. Bu durum kardiyovasküler sistem için koruyucu özellik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada üç hafta boyunca günlük 50 g bitter çikolata tüketiminin ardından plateletlerde (trombosit) NO üretiminin arttığı saptanmıştır [192].

Soya Fasulyesi

İzoflavonlar soya ve soya ürünlerinde en bol bulunan polifenollerdir. İzoflavonların; antioksidan, antikanser ve anti-enflamatuvar özelliklere sahip olduğu bilinmektedir [193]. Glikozit formda bulunan soya izoflavonları, aglikon formuna dönüşümü sonucu bağırsak epitel hücre

membranlarından daha kolay geçebilmektedir. Bu dönüşüm, ince bağırsaktaki β -glukozidaz enzimi ve kalın bağırsaktaki *Bifidobacterium* aktivitesi ile gerçekleşmektedir. Soya izoflavonlarının aglikon türlerine parçalanması sonucunda biyoyararlıklarında artış meydana gelmektedir [194]. Soya fasulyesinde bulunan izoflavonlardan biri olan genistein, tümör hücrelerinin beslenebilmesi için gerekli olan yeni kılcal damarların oluşumunu önleyerek kanseri engelleyici etki göstermektedir [195]. Asya ülkelerinde 2000'li yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, göğüs, prostat, kolon kanseri, kardiyovasküler rahatsızlıklar, menopoz ve osteropoz riskindeki azalmanın soya fasulyesi tüketimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [196].

SONUÇ

Antioksidan ve antimikrobiyal özelliklere sahip olan polifenoller; kalın bağırsakta kolonize olan mikrobiyota tarafından fermentasyona uğramaktadır. Fermentasyon sonucu üretilen KZYA'lar bağırsakta patojen kolonizasyonunu engellenmenin yanında bazı spesifik türlerin gelişimine de katkı sağlamaktadır. Bu kapsamda polifenoller, bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu modüle etme yeteneğine sahiptir. Bağırsak mikrobiyotasının metabolik aktivitesi sonucu beyinde nörotransmitter görevi gören bazı nöroaktif maddeler sentezlenmektedir. Bu maddeler ruh hali ve bilişi düzenleyebilmekte ve seviyelerindeki değişiklikler psikolojik ve nörolojik rahatsızlıklara sebebiyet vermektedir. Bu yönüyle polifenoller dolaylı olarak beyin aktivitesini etkileyebilmekte ve nörolojik hastalık riskini azaltmaktadır.

Bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitlilik ve simbiyotik ilişkilerin kaybıyla gözlenen disbiyozis durumunda, beyin-bağırsak hattında dengesizlikler oluşmaktadır. Oluşan dengesizlikler sonucunda; beyin aktivitesinde düzensizlikler, duygudurum bozuklukları gibi bazı nörolojik rahatsızlıklar görülmektedir. Beyin-bağırsak hattındaki dengesizlikleri engellemek ve nörolojik bozuklukların önüne geçebilmek için polifenol içeriğince zengin bir diyet ihtiyacı vardır.

Klinik insan ve hayvan çalışmalarında; meyve, sebze, baharat, bal, şarap, çay, kakao ve soya fasulyesi gibi polifenol içeriği zengin gıdaların bağırsak mikrobiyota kompozisyonu üzerine etkileri incelenmiştir. Polifenolce zengin gıdaların bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde etkileyerek obezite kontrolü, antikanser özellik, enflamasyonun engellenmesi, insülin direncinin azalması, nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi gibi insan sağlığına faydalı etkiler gösterdiği ortaya konmaktadır. Ayrıca polifenol tüketiminin nörolojik hastalıklar üzerine etkisinin araştırıldığı birçok çalışma da mevcuttur. Son yıllarda sıkça görülen Alzheimer, Parkinson ve otizm gibi nörolojik/nörodejeneratif hastalıklarda, mikrobiyota kompozisyonunun ve aktivitesinin önemi büyüktür. Polifenoller, disbiyozisi önlemesi ve serbest radikalleri nötralize etmesi ile bahsedilen nörolojik hastalıklara karşı gösterdiği koruyucu etkiler sayesinde bu

hastalıkların semptomlarının azaltılmasında etkili olabilmektedir.

Sonuç olarak, mikrobiyotayı değiştirip düzenleyebilen ve bağırsak iltihabını engelleyen polifenollerin nöroenflamasyonun azaltılmasının yanı sıra bilişsel işlevlerin gelişimini destekleyici nöroprotektif etkileri sayesinde nörolojik bozuklukların önlenmesinde umut verici nutrasötikler olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Pandey, K.B., Rizvi, S.I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(5), 270-278.
- [2] Oksana, S., Marian, B., Mahendra, R., Hong B.S. (2012). Plant phenolic compounds for food, pharmaceutical and cosmetics production. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(13), 2526-2539.
- [3] Talay, R., Erdoğan, Ü. (2018). Fenolik bileşenler ve bağırsak bakterileri arasında karşılıklı etkileşim. *Türk Tarım - Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 6 (11), 1562-1568.
- [4] Selamoğlu, Z. (2017). Polyphenolic compounds in human health with pharmacological properties. *Journal of Traditional Medicine & Clinical Naturopathy*, 6(4).
- [5] Filosa, S., Di Meo, F., Crispi, S. (2018). Polyphenols-gut microbiota interplay and brain neuromodulation. *Neural Regeneration Research*, 13(12), 2055-2059.
- [6] Di Meo, F., Donato, S., Di Pardo, A., Maglione, V., Filosa, S., Crispi, S. (2018). New therapeutic drugs from bioactive natural molecules: The role of gut microbiota metabolism in neurodegenerative diseases. *Current Drug Metabolism*, 19(6), 478-489.
- [7] Özer, M., Özyurt, G., Telloğlu Harsa, Ş. (2019). Probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak-beyin aksına etkisi. *Akademik Gıda*, 17 (2), 269–280.
- [8] Şahin, A. (2011). Hastalıkta ve sağlıkta gastrointestinal flora: Mikrobiyota. *Güncel Gastroenteroloji*, 22(3),156-166.
- [9] Cueva, C., Sánchez, G.-I., Moreno-Arribas, M.V., Sualdea, B.B. (2016). Interactions between wine polyphenols and gut microbiota. In: Wine Safety, Consumer Preference, and Human Health, Edited by M.V. Moreno-Arribas, B. Bartolomé Sualdea, Springer International Publishing Switzerland, 259-278p.
- [10] Dueñas, M., Muñoz-González, I., Cueva, C., Jiménez-Girón, A., Sánchez-Patán, F., Santos-Buelga, C., M. Moreno-Arribas, V., Bartolomé, Begofia. (2015). A survey of modulation of gut microbiota by dietary polyphenols. *BioMed Research International*, 2015, 1-15.
- [11] Bonaccio, M., Pounis, G., Cerletti, C., Donati, M.B., Iacoviello, L., de Gaetano, G. (2017). Mediterranean diet, dietary polyphenols and low grade inflammation: Results from the MOLI-SANI study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(1), 107-113.
- [12] Liu, X.M., Liu, Y.J., Huang, Y., Yu, H.J., Yuan, S., Tang, B.W., Wang, P.G., He, Q.Q. (2017). Dietary total flavonoids intake and risk of mortality from all causes and cardiovascular disease in the general population: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Molecular Nutrition and Food Research*, 61(6), 12-30.
- [13] Mitjavila, M.T., Moreno, J.J. (2012). The effects of polyphenols on oxidative stress and the arachidonic acid cascade. Implications for the prevention/treatment of high prevalence diseases. *Biochemical Pharmacology*, 84(9), 1113-1122.
- [14] Özenoğlu, A. (2018). Duygu durumu, besin ve beslenme ilişkisi. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 9(4), 357-365.
- [15] Alagöz, A.N. (2017). Mikrobiyota ve nörodejenerasyon. *Journal of Biotechnology and Strategic Health Research*, 1, 115-122.
- [16] Collins, S.M., Surette, M., Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology*, 10(11), 735-742.
- [17] Adak, A., Khan, M.R. (2019). An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(3), 473-493.
- [18] Shahidi, F., Ho, C.T. (2005). Phenolics in food and natural health products: An overview. *ACS Symposium Series*, 2, 1-8.
- [19] Vermerris, W., Nicholson, R. (2006). Phenolic compound biochemistry. Springer, Dordrecht, The Netherlands.
- [20] Rahman, I., Biswas, S.K., Kirkham, P.A. (2006). Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochemical Pharmacology*, 72(11), 1439-1452.
- [21] Romier, B., Schneider, Y.J., Larondelle, Y., During, A. (2009). Dietary polyphenols can modulate the intestinal inflammatory response. *Nutrition Reviews*, 67(7), 363-378.
- [22] Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J.P.E., Tognolini, M., Borges, G., Crozier, A. (2013). Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants and Redox Signaling*, 18(14), 1818-1892.
- [23] Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., Jiménez, L. (2004). Polyphenols: Food sources and bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition*, 79(5), 727-747.
- [24] Acar, J., Gökmen, V. (2014). Fenolik Bileşikler ve Doğal Renk Maddeleri. İçinde Gıda Kimyası, Editör Saldamlı, İ. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 557-587p.
- [25] Cemeröğlu, B. (2016). Meyve ve Sebze İşleme Teknolojisi. Bizim Grup Basımevi, Ankara.
- [26] Campos, P.B., Paulsen, B.S., Rehen, S.K. (2014). Accelerating neuronal aging in *in vitro* model brain disorders: A focus on reactive oxygen species. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(292), 1-10.
- [27] Gu, F., Chauhan, V., Chauhan, A. (2015). Glutathione redox imbalance in brain disorders.

- Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 18(1), 89-95.
- [28] Moldovan, L., Moldovan, N.I. (2004). Oxygen free radicals and redox biology of organelles. *Histochemistry and Cell Biology*, 122(4), 395-412.
- [29] Duthie, G., Crozier, A. (2000). Plant-derived phenolic antioxidants. *Current Opinion in Lipidology*, 11(1), 43-47.
- [30] Akagawa, M., Shigemitsu, T., Suyama, K. (2003). Production of hydrogen peroxide by polyphenols and polyphenol-rich beverages under quasi-physiological conditions. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 67(12), 2632-2640.
- [31] Ikigai, H., Nakae, T., Hara, Y., Shimamura, T. (1993). Bactericidal catechins damage the lipid bilayer. *BBA - Biomembranes*, 1147(1), 132-136.
- [32] Fraga, C.G., Galleano, M., Verstraeten, S. V., Oteiza, P.I. (2010). Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Molecular Aspects of Medicine*, 31(6), 435-445.
- [33] Colin, D., Limagne, E., Jeanningros, S., Jacquelin, A., Lizard, G., Athias, A., Gambert, P., Hichami, A., Latruffe, N., Solary, E., Delmas, D. (2011). Endocytosis of resveratrol via lipid rafts and activation of downstream signaling pathways in cancer cells. *Cancer Prevention Research*, 4(7), 1095-1106.
- [34] Tomás-Barberán, F.A., Selma, M. V., Espín, J.C. (2016). Interactions of gut microbiota with dietary polyphenols and consequences to human health. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 19(6), 471-476.
- [35] Costabile, A., Klinder, A., Fava, F., Napolitano, A., Fogliano, V., Leonard, C., Gibson, G.R., Tuohy, K.M. (2008). Whole-grain wheat breakfast cereal has a prebiotic effect on the human gut microbiota: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *British Journal of Nutrition*, 99(1), 110-120.
- [36] Martínez, I., Lattimer, J.M., Hubach, K.L., Case, J.A., Yang, J., Weber, C.G., Louk, J.A., Rose, D.J., Kyureghian G., Peterson D.A., Haub M.D., Walter J. (2013). Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *ISME Journal*, 7(2), 269-280.
- [37] Tanaka, S., Yamamoto, K., Yamada, K., Furuya, K., Uyeno, Y. (2016). Relationship of enhanced butyrate production by colonic butyrate-producing bacteria to immunomodulatory effects in normal mice fed an insoluble fraction of *Brassica rapa L.* *Applied and Environmental Microbiology*, 82(9), 2693-2699.
- [38] Uyeno, Y., Katayama, S., Nakamura, S. (2014). Changes in mouse gastrointestinal microbial ecology with ingestion of kale. *Beneficial Microbes*, 5(3), 345-349.
- [39] Vaiserman, A.M., Koliada, A.K., Marotta, F. (2017). Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Research Reviews*, 35(2007), 36-45.
- [40] Buddington, R.K., Sangild, P.T. (2011). Companion animals symposium: Development of the mammalian gastrointestinal tract, the resident microbiota, and the role of diet in early life. *Journal of Animal Science*, 89(5), 1506-1519.
- [41] Tremaroli, V., Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, 489(7415), 242-249.
- [42] Mariat, D., Firmesse, O., Levenez, F., Guimaraes, V.D., Sokol, H., Doré, J., Corthier, G., Furet, J.P. (2009). The *Firmicutes/Bacteroidetes* ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiology*, 9(123), 1-6.
- [43] Tiitonen, K., Ouwehand, A.C., Rautonen, N. (2010). Human intestinal microbiota and healthy ageing. *Ageing Research Reviews*, 9(2), 107-116.
- [44] Lepage, P., Leclerc, M.C., Joossens, M., Mondot, S., Blottière, H.M., Raes, J., Ehrlich, D., Dore, J. (2013). A metagenomic insight into our gut's microbiome. *Gut*, 62(1), 146-158.
- [45] Zimmer, J., Lange, B., Frick, J.S., Sauer, H., Zimmermann, K., Schwartz, A., Rusch, K., Klosterhalfen, S., Enck, P. (2012). A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(1), 53-60.
- [46] Sekirov, I., Russell, S.L., Caetano M Antunes, L., Finlay, B.B. (2010). Gut microbiota in health and disease. *Physiological Reviews*, 90(3), 859-904.
- [47] Chung, H., Pamp, S.J., Hill, J.A., Surana, N.K., Edelman, S.M., Troy, E.B., Reading, N.C., Villablanca, E.J., Wang, S., Mora, J.R., Umesaki, Y., Mathis, D., Benoist, C., Relman, D.A., Kasper, D.L. (2012). Gut immune maturation depends on colonization with a host-specific microbiota. *Cell*, 149(7), 1578-1593.
- [48] Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*, 57(1), 1-24.
- [49] Collino, S., Montoliu, I., Martin, F.P.J., Scherer, M., Mari, D., Salvioli, S., Bucci, L., Ostan, R., Monti, D., Biagi, E., Brigidi, P., Franceschi, C., Rezzi, S. (2013). Metabolic signatures of extreme longevity in northern Italian centenarians reveal a complex remodeling of lipids, amino acids, and gut microbiota metabolism. *PLoS ONE*, 8(3), 1-12.
- [50] Cario, E., Gerken, G., Podolsky, D.K. (2007). Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function. *Gastroenterology*, 132(4), 1359-1374.
- [51] Espín, J.C., González-Sarrías, A., Tomás-Barberán, F.A. (2017). The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly)phenols. *Biochemical Pharmacology*, 139, 82-93.
- [52] Conlon, M.A., Bird, A.R. (2015). The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 7(1), 17-44.
- [53] Krishnan, S., Alden, N., Lee, K. (2015). Pathways and functions of gut microbiota metabolism impacting host physiology. *Current Opinion in Biotechnology*, 36, 137-145.
- [54] Dominguez-Bello, M.G., Costello, E.K.,

- Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Fierer, N., Knight, R. (2010). Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(26), 11971-11975.
- [55] Azad, M.B., Konya, T., Maughan, H., Guttman, D.S., Field, C.J., Chari, R.S., Sears, M.R., Becker, A.B., Scott, J.A., Kozyrskyj, A.L. (2013). Gut microbiota of healthy Canadian infants: Profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *Canadian Medical Association Journal*, 185 (5), 373-374.
- [56] Roger, L.C., Costabile, A., Holland, D.T., Hoyles, L., McCartney, A.L. (2010). Examination of faecal *Bifidobacterium* populations in breast- and formula-fed infants during the first 18 months of life. *Microbiology*, 156(11), 3329-3341.
- [57] De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J.B., 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. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(33), 14691-14696.
- [58] Young, V.B., Schmidt, T.M. (2004). AAD accompanied by large-scale alterations in the composition of the fecal microbiota. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(3), 1203-1206.
- [59] Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C., Jansson, J.K. (2007). Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME Journal*, 1(1), 56-66.
- [60] Claesson, M.J., Jeffery, I.B., Conde, S., Power, S.E., O'Connor, E.M., Cusack, S., Harris, H.M., Coakley, M., Lakshminarayanan, B., O'Sullivan, O., Fitzgerald, G.F., Deane, J., O'Connor, M., Harnedy, N., O'Connor, K., O'Mahony, D., van Sinderen, D., Wallace, M., Brennan, L., Stanton, C., Marchesi, J.R., Fitzgerald, A.P., Shanahan, F., Hill, C., Ross, R.P., O'Toole, P.W. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488(7410), 178-184.
- [61] Moon, C., Baldrige, M.T., Wallace, M.A., Burnham, C.A.D., Virgin, H.W., Stappenbeck, T.S. (2015). Vertically transmitted faecal IgA levels determine extra-chromosomal phenotypic variation. *Nature*, 521(7550), 90-93.
- [62] Bengmark, S. (2013). Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*, 69(1), 87-113.
- [63] Zhu, X., Han, Y., Du, J., Liu, R., Jin, K., Yi, W. (2017). Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*, 8(32), 53829-53838.
- [64] Iyer, L.M., Aravind, L., Coon, S.L., Klein, D.C., Koonin, E.V. (2004). Evolution of cell-cell signaling in animals: Did late horizontal gene transfer from bacteria have a role? *Trends in Genetics*, 20(7), 292-299.
- [65] Yunes, R.A., Poluektova, E.U., Dyachkova, M.S., Klimina, K.M., Kovtun, A.S., Averina, O.V., Orlova, V.S., Danilenko, V.N. (2016). GABA production and structure of gadB/gadC genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe*, 42, 197-204.
- [66] Lyte, M. (2011). Probiotics function mechanistically as delivery vehicles for neuroactive compounds: Microbial endocrinology in the design and use of probiotics. *BioEssays*, 33(8), 574-581.
- [67] Nzakizwanayo, J., Dedi, C., Standen, G., Macfarlane, W.M., Patel, B.A., Jones, B.V. (2015). *Escherichia coli* Nissle 1917 enhances bioavailability of serotonin in gut tissues through modulation of synthesis and clearance. *Scientific Reports*, 5(17324), 1-13.
- [68] Higuchi, T., Hayashi, H., Abe, K. (1997). Exchange of glutamate and γ -aminobutyrate in a *Lactobacillus* strain. *Journal of Bacteriology*, 179(10), 3362-3364.
- [69] Ting Wong, C.G., Bottiglieri, T., Snead, O.C. (2003). GABA, γ -hydroxybutyric acid, and neurological disease. *Annals of Neurology*, 54(6), 3-12.
- [70] Möhler, H. (2012). The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology*, 62(1), 42-53.
- [71] Auteri, M., Zizzo, M.G., Serio, R. (2015). GABA and GABA receptors in the gastrointestinal tract: From motility to inflammation. *Pharmacological Research*, 93, 11-21.
- [72] Kalueff, A.V., Nutt, D.J. (2007). Role of GABA in anxiety and depression. *Depression and Anxiety*, 24, 495-517.
- [73] Boonstra, E., de Kleijn, R., Colzato, L.S., Alkemade, A., Forstmann, B.U., Nieuwenhuis, S. (2015). Neurotransmitters as food supplements: The effects of GABA on brain and behavior. *Frontiers in Psychology*, 6, 6-11.
- [74] Shiah, I.S., Yatham, L.N. (1998). GABA function in mood disorders: An update and critical review. *Life Sciences*, 63(15), 1289-1303.
- [75] Yalçınkaya, S., Başığit, G., Gül, Ç. (2019). The importance of gamma aminobutyric acid produced by lactic acid bacteria. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 7(8), 1094-1099.
- [76] Zhang, R., Miller, R.G., Gascon, R., Champion, S., Katz, J., Lancero, M., Narvaez, A., Honrada, R., Ruvalcaba, D., McGrath, M.S. (2009). Circulating endotoxin and systemic immune activation in sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). *Journal of Neuroimmunology*, 206(1-2), 121-124.
- [77] Tack, J., Broekaert, D., Fischler, B., Van Oudenhove, L., Gevers, A.M., Janssens, J. (2006). A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut*, 55(8), 1095-1103.
- [78] White, B.A., Horwath, C.C., Conner, T.S. (2013). Many apples a day keep the blues away - daily experiences of negative and positive affect and food consumption in young adults. *British Journal of Health Psychology*, 18(4), 782-798.

- [79] Brown, A.J., Goldsworthy, S.M., Barnes, A.A., Eilert, M.M., Tcheang, L., Daniels, D., Muir, A.I., Wigglesworth, M.J., Kinghorn, I., Fraser, N.J., Pike, N.B., Strum, J.C., Steplewski, K.M., Murdock, P.R., Holder, J.C., Marshall, F.H., Szekeres, P.G., Wilson, S., Ignar, D.M., Foord, S.M., Wise, A., Dowell, S.J. (2003). The orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *Journal of Biological Chemistry*, 278(13), 11312-11319.
- [80] Macfarlane, G.T., Macfarlane, S. (2012). Probiotic and prebiotic applications for vaginal health. *Journal of AOAC International*, 95(1), 5-24.
- [81] Adams, J.B., Johansen, L.J., Powell, L.D., Quig, D., Rubin, R.A. (2011). Gastrointestinal flora and gastrointestinal status in children with autism - comparisons to typical children and correlation with autism severity. *BMC Gastroenterology*, 11(22), 1-13.
- [82] Sherwin, E., Rea, K., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2016). A gut (microbiome) feeling about the brain. *Current Opinion in Gastroenterology*, 32(2), 96-102.
- [83] Williamson, G., Clifford, M.N. (2010). Colonic metabolites of berry polyphenols: The missing link to biological activity? *British Journal of Nutrition*, 104(3), 48-66.
- [84] Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., Rémésy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1), 230-242.
- [85] Bowey, E., Adlercreutz, H., Rowland, I. (2003). Metabolism of isoflavones and lignans by the gut microflora: A study in germ-free and human flora associated rats. *Food and Chemical Toxicology*, 41(5), 631-636.
- [86] Aura, A.M., Martin-Lopez, P., O'Leary, K.A., Williamson, G., Oksman-Caldentey, K.M., Poutanen, K., Santos-Buelga, C. (2005). *In vitro* metabolism of anthocyanins by human gut microflora. *European Journal of Nutrition*, 44(3), 133-142.
- [87] Guergoletto, K.B., Costabile, A., Flores, G., Garcia, S., Gibson, G.R. (2016). *In vitro* fermentation of juçara pulp (*Euterpe edulis*) by human colonic microbiota. *Food Chemistry*, 196, 251-258.
- [88] Sudo, N., Chida, Y., Aiba, Y., Sonoda, J., Oyama, N., Yu, X.N., Kubo, C., Koga, Y. (2004). Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice. *Journal of Physiology*, 558(1), 263-275.
- [89] Savignac, H.M., Corona, G., Mills, H., Chen, L., Spencer, J.P., Tzortzis, G., Burnet, P.W. (2013). Prebiotic feeding elevates central brain derived neurotrophic factor, N-methyl-d-aspartate receptor subunits and d-serine. *Neurochemistry International*, 63(8), 756-764.
- [90] Alherz, F., Alherz, M., Almusawi, H. (2017). NMDAR hypofunction and somatostatin-expressing GABAergic interneurons and receptors: A newly identified correlation and its effects in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, 8(2017), 1-6.
- [91] Petschow, B., Doré, J., Hibberd, P., Dinan, T., Reid, G., Blaser, M., Cani, P.D., Degnan, F.H., Foster, J., Gibson, G., Hutton, J., Klaenhammer, T.R., Ley, R., Nieuwdorp, M., Pot, B., Relman, D., Serazin, A., Sanders, M.E. (2013). Probiotics, prebiotics, and the host microbiome: The science of translation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1306(1), 1-17.
- [92] Özkay, Ü.D., Öztürk, Y., Can, Ö.D. (2011). Yaşlanan dünyanın hastalığı: Alzheimer hastalığı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 18(8), 35-42.
- [93] Ertekin-Taner, N. (2007). Genetics of Alzheimer's disease: A centennial review. *NIH Public Access*, 28(3), 1-43.
- [94] Friedland, R.P. (2015). Mechanisms of molecular mimicry involving the microbiota in neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(2), 349-362.
- [95] Clarke, J.R., Lyra E Silva, N.M., Figueiredo, C.P., Frozza, R.L., Ledo, J.H., Beckman, D., Katashima, C.K., Razolli, D., Carvalho, B.M., Frazão, R., Silveira, M.A., Ribeiro, F.C., Bomfim, T.R., Neves, F.S., Klein, W.L., Medeiros, R., LaFerla, F.M., Carnevali, J.B., Saad, M.J., Munoz, D.P., Velloso, L.A., Ferreira, S.T., De Felice, F.G. (2015). Alzheimer-associated A β oligomers impact the central nervous system to induce peripheral metabolic deregulation. *EMBO Molecular Medicine*, 7(2), 190-210.
- [96] Cirrito, J.R., Disabato, B.M., Restivo, J.L., Verges, D.K., Goebel, W.D., Sathyan, A., Hayreh, D., D'Angelo, G., Benzinger, T., Yoon, H., Kim, J., Morris, J.C., Mintun, M.A., Shelton, Y.I. (2011). Serotonin signaling is associated with lower amyloid- β levels and plaques in transgenic mice and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(36), 14968-14973.
- [97] Gareau, M.G., Wine, E., Rodrigues, D.M., Cho, J.H., Whary, M.T., Philpott, D.J., Macqueen, G., Sherman, P.M. (2011). Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*, 60(3), 307-317.
- [98] Mancuso, C., Santangelo, R. (2018). Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence. *Pharmacological Research*, 129, 329-336.
- [99] Clavel, T., Fallani, M., Lepage, P., Levenez, F., Mathey, J., Rochet, V., Sérézat, M., Sutren, M., Henderson, G., Bennetau-Pelissero, C., Tondut, F., Blaut, M., Doré, J., Coxam, V. (2005). Isoflavones and functional foods alter the dominant intestinal microbiota in postmenopausal women. *The Journal of Nutrition*, 135(12), 2786-2792.
- [100] Cuervo, A., Valdés, L., Salazar, N., De Los Reyes-Gavilán, C.G., Ruas-Madiedo, P., Gueimonde, M., González, S. (2014). Pilot study

- of diet and microbiota: Interactive associations of fibers and polyphenols with human intestinal bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62(23), 5330-5336.
- [101] Shinohara, K., Ohashi, Y., Kawasumi, K., Terada, A., Fujisawa, T. (2010). Effect of apple intake on fecal microbiota and metabolites in humans. *Anaerobe*, 16(5), 510-515.
- [102] Tzounis, X., Rodriguez-Mateos, A., Vulevic, J., Gibson, G.R., Kwik-Urbe, C., Spencer, J.P. (2011). Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91, 62-72.
- [103] Houser, M.C., Chang, J., Factor, S.A., Molho, E.S., Zabetian, C.P., Hill-Burns, E.M., Payami, H., Hertzberg, V.S., Tansey, M.G. (2018). Stool immune profiles evince gastrointestinal inflammation in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 33(5), 793-804.
- [104] Ojetti, V., Ianiro, G., Tortora, A., D'Angelo, G., Di Rienzo, T.A., Bibbò, S., Migneco, A., Gasbarrini, A. (2014). The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in adults with chronic functional constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 23(4), 387-391.
- [105] Wu, X., Chen, P.S., Dallas, S., Wilson, B., Block, M.L., Wang, C.C., Kinyamu, H., Lu, N., Gao, X., Leng, Y., Chuang, D.M., Zhang, W., Lu, R.B., Hong, J.S. (2008). Histone deacetylase inhibitors up-regulate astrocyte GDNF and BDNF gene transcription and protect dopaminergic neurons. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(8), 1123-1134.
- [106] Achour, I., Arel-Dubeau, A.M., Renaud, J., Legrand, M., Attard, E., Germain, M., Martinoli, M.G. (2016). Oleuropein prevents neuronal death, mitigates mitochondrial superoxide production and modulates autophagy in a dopaminergic cellular model. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(8), 1-17.
- [107] Lord, C., Elsabbagh, M., Baird, G., Veenstra-Vanderweele, J. (2018). Autism spectrum disorder. *The Lancet*, 392(10146), 508-520.
- [108] Serra, D., Almeida, L.M., Dinis, T.C.P. (2019). Polyphenols in the management of brain disorders: Modulation of the microbiota-gut-brain axis. *Advances in Food and Nutrition Research*, 1043-4526.
- [109] Berding, K., Donovan, S.M. (2016). Microbiome and nutrition in autism spectrum disorder: Current knowledge and research needs. *Nutrition Reviews*, 74(12), 723-736.
- [110] Hsiao, E.Y. (2014). Gastrointestinal issues in autism spectrum disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, 22(2), 104-111.
- [111] De Magistris, L., Familiari, V., Pascotto, A., Sapone, A., Frolli, A., Iardino, P., Carteni, M., De Rosa, M., Francavilla, R., Riegler, G., Militerni, R., Bravaccio, C. (2010). Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51(4), 418-424.
- [112] Marler, S., Ferguson, B.J., Lee, E.B., Peters, B., Williams, K.C., McDonnell, E., Macklin, E.A., Levitt, P., Gillespie, C.H., Anderson, G.M., Margolis, K.G., Beversdorf, D.Q., Veenstra-VanderWeele, J. (2016). Brief report: Whole blood serotonin levels and gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 46(3), 1124-1130.
- [113] Serra, D., Almeida, L.M., Dinis, T.C.P. (2019). Polyphenols as food bioactive compounds in the context of Autism Spectrum Disorders: A critical mini-review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 102 (July), 290-298.
- [114] Jardim, F.R., De Rossi, F.T., Nascimento, M.X., Da Silva Barros, R.G., Borges, P.A., Prescilio, I.C., De Oliveira, M.R. (2018). Resveratrol and brain mitochondria: A review. *Molecular Neurobiology*, 55(3), 2085-2101.
- [115] Taliou, A., Zintzaras, E., Lykouras, L., Francis, K. (2013). An open-label pilot study of a formulation containing the anti-inflammatory flavonoid luteolin and its effects on behavior in children with autism spectrum disorders. *Clinical Therapeutics*, 35(5), 592-602.
- [116] Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2012). Mind-altering microorganisms: The impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 701-712.
- [117] O'Mahony, S.M., Clarke, G., Borre, Y.E., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2015). Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural Brain Research*, 277, 32-48.
- [118] Kennedy, D.O. (2014). Polyphenols and the human brain: Plant "secondary metabolite" ecologic roles and endogenous signaling functions drive benefits. *Advances in Nutrition*, 5(5), 515-533.
- [119] Spencer, J.P.E. (2008). Flavonoids: Modulators of brain function? *British Journal of Nutrition*, 99(1), 60-77.
- [120] Torres-Pérez, M., Tellez-Ballesteros, R.I., Ortiz-López, L., Ichwan, M., Vega-Rivera, N.M., Castro-García, M., Gómez-Sánchez, A., Kempermann, G., Ramirez-Rodriguez, G.B. (2015). Resveratrol enhances neuroplastic changes, including hippocampal neurogenesis, and memory in Balb/C mice at six months of age. *PLoS ONE*, 10(12), 1-21.
- [121] Witte, A.V., Kerti, L., Margulies, D.S., Flöel, A. (2014). Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *Journal of Neuroscience*, 34(23), 7862-7870.
- [122] Rendeiro, C., Rhodes, J.S., Spencer, J.P. (2015). The mechanisms of action of flavonoids in the brain: Direct versus indirect effects. *Neurochemistry International*, 89, 126-139.
- [123] Zhang, Y.J., Gan, R.Y., Li, S., Zhou, Y., Li, A.N., Xu, D.P., Li, H.B. (2015). Antioxidant

- phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. *Molecules*, 20(12), 21138-21156.
- [124] Zhao, C.N., Meng, X., Li, Y., Li, S., Liu, Q., Tang, G.Y., Li, H.B. (2017). Fruits for prevention and treatment of cardiovascular diseases. *Nutrients*, 9(6), 1-29.
- [125] Klinder, A., Shen, Q., Heppel, S., Lovegrove, J.A., Rowland, I., Tuohy, K.M. (2016). Impact of increasing fruit and vegetables and flavonoid intake on the human gut microbiota. *Food and Function*, 7(4), 1788-1796.
- [126] Zhang, Y.J., Li, S., Gan, R.Y., Zhou, T., Xu, D.P., Li, H.B. (2015). Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(4), 7493-7519.
- [127] Qiao, Y., Sun, J., Xia, S., Tang, X., Shi, Y., Le, G. (2014). Effects of resveratrol on gut microbiota and fat storage in a mouse model with high-fat-induced obesity. *Food and Function*, 5(6), 1241-1249.
- [128] Pozuelo, M.J., Agis-Torres, A., Hervert-Hernández, D., López-Oliva, M.E., Muñoz-Martínez, E., Rotger, R., Goñi, I. (2012). Grape antioxidant dietary fiber stimulates *Lactobacillus* growth in rat cecum. *Journal of Food Science*, 77(2), 59-62.
- [129] Kahouli, I., Malhotra, M., Tomaro-Duchesneau, C., Saha, S., Marinescu, D., Rodes, L.S., Alaoui-Jamali, M.A., Prakash, S. (2015). Screening and in-vitro analysis of *Lactobacillus reuteri* strains for short chain fatty acids production, stability and therapeutic potentials in colorectal cancer. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*, 7(1), 39-50.
- [130] Viveros, A., Chamorro, S., Pizarro, M., Arija, I., Centeno, C., Brenes, A. (2011). Effects of dietary polyphenol-rich grape products on intestinal microflora and gut morphology in broiler chicks. *Poultry Science*, 90(3), 566-578.
- [131] Ashok, P.K., Upadhyaya, K. (2012). Tannins are astringent. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 1(3), 45-50.
- [132] Condezo-Hoyos, L., Mohanty, I.P., Noratto, G.D. (2014). Assessing non-digestible compounds in apple cultivars and their potential as modulators of obese faecal microbiota *in vitro*. *Food Chemistry*, 161, 208-215.
- [133] Jiang, T., Gao, X., Wu, C., Tian, F., Lei, Q., Bi, J., Xie, B., Wang, H.Y., Chen, S., Wang, X. (2016). Apple-derived pectin modulates gut microbiota, improves gut barrier function, and attenuates metabolic endotoxemia in rats with diet-induced obesity. *Nutrients*, 8(3), 2-20.
- [134] Masumoto, S., Terao, A., Yamamoto, Y., Mukai, T., Miura, T., Shoji, T. (2016). Non-absorbable apple procyanidins prevent obesity associated with gut microbial and metabolomic changes. *Scientific Reports*, 6, 1-10.
- [135] Heyman-Lindén, L., Kotowska, D., Sand, E., Bjursell, M., Plaza, M., Turner, C., Holm, C., Fåk, F., Berger, K. (2016). Lingonberries alter the gut microbiota and prevent low-grade inflammation in high-fat diet fed mice. *Food and Nutrition Research*, 60, 1-14.
- [136] Lee, S., Keirse, K.I., Kirkland, R., Grunewald, Z.I., Fischer, J.G., de La Serre, C.B. (2018). Blueberry supplementation influences the gut microbiota, inflammation, and insulin resistance in high-fat-diet-fed rats. *Journal of Nutrition*, 148(2), 209-219.
- [137] Pan, P., Lam, V., Salzman, N., Huang, Y.W., Yu, J., Zhang, J., Wang, L.S. (2017). Black raspberries and their anthocyanin and fiber fractions alter the composition and diversity of gut microbiota in F-344 rats. *Nutrition and Cancer*, 69(6), 943-951.
- [138] Ojo, B., El-Rassi, G.D., Payton, M.E., Perkins-Veazie, P., Clarke, S., Smith, B.J., Lucas, E.A. (2016). Mango supplementation modulates gut microbial dysbiosis and short-chain fatty acid production independent of body weight reduction in C57BL/6 mice fed a high-fat diet. *The Journal of Nutrition*, 146(8), 1483-1491.
- [139] Tung, Y.C., Chang, W.T., Li, S., Wu, J.C., Badmeav, V., Ho, C.T., Pan, M.H. (2018). Citrus peel extracts attenuated obesity and modulated gut microbiota in mice with high-fat diet-induced obesity. *Food and Function*, 9(6), 3363-3373.
- [140] Stenblom, E.L., Westrom, B., Linninge, C., Bonn, P., Farrell, M., Rehfeld, J.F., Montelius, C. (2016). Dietary green-plant thylakoids decrease gastric emptying and gut transit, promote changes in the gut microbial flora, but does not cause steatorrhea. *Nutrition and Metabolism*, 13(1), 1-9.
- [141] Carrera-Quintanar, L., Roa, R.I.L., Quintero-Fabián, S., Sánchez-Sánchez, M.A., Vizmanos, B., Ortuño-Sahagún, D. (2018). Phytochemicals that influence gut microbiota as prophylactics and for the treatment of obesity and inflammatory diseases. *Mediators of Inflammation*, 2018, 1-18.
- [142] Di Meo, F., Filosa, S., Madonna, M., Giello, G., Di Pardo, A., Maglione, V., Baldi, A., Crispi, S. (2019). Curcumin C3 complex®/Bioperine® has antineoplastic activity in mesothelioma: An *in vitro* and in vivo analysis. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 38(1), 1-11.
- [143] Zhang, Z., Chen, Y., Xiang, L., Wang, Z., Xiao, G.G., Hu, J. (2017). Effect of curcumin on the diversity of gut microbiota in ovariectomized rats. *Nutrients*, 9(10), 1-11.
- [144] Ohno, M., Nishida, A., Sugitani, Y., Nishino, K., Inatomi, O., Sugimoto, M., Kawahara, M., Andoh, A. (2017). Nanoparticle curcumin ameliorates experimental colitis via modulation of gut microbiota and induction of regulatory T cells. *PLoS ONE*, 12(10), 1-16.
- [145] Amic, D., Davidovic-Amic, D., Beslo, D., Rastija, V., Lucic, B., Trinajstić, N. (2007). SAR and QSAR of the antioxidant activity of flavonoids. *Current Medicinal Chemistry*, 14(7), 827-845.
- [146] Bors, W., Heller, W., Michel, C., Saran, M. (1990). Flavonoids as antioxidants: Determination of radical-scavenging efficiencies. *Methods in Enzymology*, 186, 343-355.
- [147] Smolensky, D., Rhodes, D., McVey, D.S., Fawver, Z., Perumal, R., Herald, T., Noronha, L. (2018). High-polyphenol sorghum bran extract

- inhibits cancer cell growth through ROS induction, cell cycle arrest, and apoptosis. *Journal of Medicinal Food*, 21(10), 990-998.
- [148] Di Meo, F., Margarucci, S., Galderisi, U., Crispi, S., Peluso, G. (2019). Curcumin, gut microbiota, and neuroprotection. *Nutrients*, 11(10), 1-14.
- [149] Samarghandian, S., Azimi-Nezhad, M., Farkhondeh, T., Samini, F. (2017). Anti-oxidative effects of curcumin on immobilization-induced oxidative stress in rat brain, liver and kidney. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 87, 223-229.
- [150] Rajeswari, A., Sabesan, M. (2008). Inhibition of monoamine oxidase-B by the polyphenolic compound, curcumin and its metabolite tetrahydrocurcumin, in a model of Parkinson's disease induced by MPTP neurodegeneration in mice. *Inflammopharmacology*, 16(2), 96-99.
- [151] Singh, C., Bortolato, M., Bali, N., Godar, S.C., Scott, A.L., Chen, K., Thompson, R.F., Shih, J.C. (2013). Cognitive abnormalities and hippocampal alterations in monoamine oxidase A and B knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(31), 12816-12821.
- [152] Begum, A.N., Jones, M.R., Lim, G.P., Morihara, T., Kim, P., Heath, D.D., Rock, C.L., Pruitt, M.A., Yang, F., Hudspeth, B., Hu, S., Faull, K.F., Teter, B., Cole, G.M., Frautschy, S.A. (2008). Curcumin structure-function, bioavailability, and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 326(1), 196-208.
- [153] Mishra, S., Mishra, M., Seth, P., Sharma, S.K. (2011). Tetrahydrocurcumin confers protection against amyloid β -induced toxicity. *NeuroReport*, 22(1), 23-27.
- [154] Shen, W., Shen, M., Zhao, X., Zhu, H., Yang, Y., Lu, S., Tan, Y., Li, G., Li, M., Wang, J., Hu, F., Le, S. (2017). Anti-obesity effect of capsaicin in mice fed with high-fat diet is associated with an increase in population of the gut bacterium *Akkermansia muciniphila*. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1-10.
- [155] Kang, C., Zhang, Y., Zhu, X., Liu, K., Wang, X., Chen, M., Wang, J., Chen, H., Hui, S., Huang, L., Zhang, Q., Zhu, J., Wang, B., Mi, M. (2016). Healthy subjects differentially respond to dietary capsaicin correlating with specific gut enterotypes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 101(12), 4681-4689.
- [156] Song, J.X., Ren, H., Gao, Y.F., Lee, C.Y., Li, S.F., Zhang, F., Li, L., Chen, H. (2017). Dietary capsaicin improves glucose homeostasis and alters the gut microbiota in obese diabetic ob/ob mice. *Frontiers in Physiology*, 8, 1-12.
- [157] Cao, S.Y., Zhao, C.N., Xu, X.Y., Tang, G.Y., Corke, H., Gan, R.Y., Li, H.B. (2019). Dietary plants, gut microbiota, and obesity: Effects and mechanisms. *Trends in Food Science and Technology*, 92, 194-204.
- [158] Wang, W., Wu, N., Zu, Y.G., Fu, Y.J. (2008). Antioxidative activity of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil compared to its main components. *Food Chemistry*, 108(3), 1019-1022.
- [159] Aslan-Öz, M.N. (2017). Balıkesir yöresinde doğal olarak yetişen biberiye ve fesleğen bitkilerine ait uçucu yağların antioksidan ve antimikotik özelliklerinin belirlenmesi. *Yüksek Lisans Tezi*, Tekirdağ.
- [160] Romo-Vaquero, M., Selma, M.V., Larrosa, M., Obiol, M., García-Villalba, R., González-Barrio, R., Issaly, N., Flanagan, J., Roller, M., Tomás-Barberán, F.A., García-Conesa, M.T. (2014). A rosemary extract rich in carnosic acid selectively modulates caecum microbiota and inhibits β -glucosidase activity, altering fiber and short chain fatty acids fecal excretion in lean and obese female rats. *PLoS ONE*, 9(4), 1-11.
- [161] Kim, Y.A., Keogh, J.B., Clifton, P.M. (2016). Polyphenols and glycémie control. *Nutrients*, 8(1), 1-27.
- [162] Taher, M., Abdul Majid, F.A., Sarmidi, M.R. (2004). Cinnamtannin B1 activity on adipocyte formation. *The Medical Journal of Malaysia*, 59, 97-98.
- [163] Van Hul, M., Geurts, L., Plovier, H., Druart, C., Everard, A., Ståhlman, M., Rhimi, M., Chira, K., Teissedre, P.L., Delzenne, N.M., Maguin, E., Guillot, A., Brochot, A., Gérard, P., Bäckhed, F., Cani, P.D. (2018). Reduced obesity, diabetes, and steatosis upon cinnamon and grape pomace are associated with changes in gut microbiota and markers of gut barrier. *American Journal of Physiology- Endocrinology and Metabolism*, 314(4), 334-352.
- [164] Tomaand's-Barberaand'n, F.A., Martos, I., Ferreres, F., Radovic, B.S., Anklam, E. (2001). HPLC flavonoid profiles as markers for the botanical origin of European unifloral honeys. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 81(5), 485-496.
- [165] Al-Mamary, M., Al-Meer, A., Al-Habori, M. (2002). Antioxidant activities and total phenolics of different types of honey. *Nutrition Research*, 22(9), 1041-1047.
- [166] Kenjeric, D., Mandić, M.L., Primorac, L., Bubalo, D., Perl, A. (2007). Flavonoid profile of Robinia honeys produced in Croatia. *Food Chemistry*, 102(3), 683-690.
- [167] Inanami, O., Watanabe, Y., Syuto, B., Nakano, M., Tsuji, M., Kuwabara, M. (1998). Oral administration of (-) catechin protects against ischemia-reperfusion-induced neuronal death in the gerbil. *Free Radical Research*, 29(4), 359-365.
- [168] Luo, Y., Smith, J. V., Paramasivam, V., Burdick, A., Curry, K.J., Buford, J.P., Khan, I., Netzer, W.J., Xu, H., Butko, P. (2002). Inhibition of amyloid- β aggregation and caspase-3 activation by the Ginkgo biloba extract EGb761. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(19), 12197-12202.
- [169] Bastianetto, S., Zheng, W.H., Quirion, R. (2000). The Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects and rescues hippocampal cells against nitric oxide-induced toxicity: Involvement of its flavonoid constituents and protein kinase C. *Journal of*

- Neurochemistry*, 74(6), 2268-2277.
- [170] Vauzour, D., Vafeiadou, K., Rice-Evans, C., Williams, R.J., Spencer, J.P.E. (2007). Activation of pro-survival Akt and ERK1/2 signalling pathways underlie the anti-apoptotic effects of flavanones in cortical neurons. *Journal of Neurochemistry*, 103(4), 1355-1367.
- [171] Jang, S., Dilger, R.N., Johnson, R.W. (2010). Luteolin inhibits microglia and alters hippocampal-dependent spatial working memory in aged mice. *The Journal of Nutrition*, 140(10), 1892-1898.
- [172] Xu, B., Li, X.X., He, G.R., Hu, J.J., Mu, X., Tian, S., Du, G.H. (2010). Luteolin promotes long-term potentiation and improves cognitive functions in chronic cerebral hypoperfused rats. *European Journal of Pharmacology*, 627(1-3), 99-105.
- [173] Darvesh, A.S., McClure, M., Sadana, P., Paxos, C., Geldenhuys, W.J., Lambert, J.D., Haqqi, T.M., Richardson, J.R. (2017). Neuroprotective properties of dietary polyphenols in Parkinson's disease. *Neuroprotective Effects of Phytochemicals in Neurological Disorders*, 243-263.
- [174] Lee, J.S., Kim, H.W., Chung, D., Lee, H.G. (2009). Catechin-loaded calcium pectinate microparticles reinforced with liposome and hydroxypropylmethylcellulose: Optimization and in vivo antioxidant activity. *Food Hydrocolloids*, 23(8), 2226-2233.
- [175] Pan, M.H., Tung, Y.C., Yang, G., Li, S., Ho, C.T. (2016). Molecular mechanisms of the anti-obesity effect of bioactive compounds in tea and coffee. *Food and Function*, 7(11), 4481-4491.
- [176] Sun, H., Chen, Y., Cheng, M., Zhang, X., Zheng, X., Zhang, Z. (2018). The modulatory effect of polyphenols from green tea, oolong tea and black tea on human intestinal microbiota *in vitro*. *Journal of Food Science and Technology*, 55(1), 399-407.
- [177] Sun, L., Ma, L., Ma, Y., Zhang, F., Zhao, C., Nie, Y. (2018). Insights into the role of gut microbiota in obesity: Pathogenesis, mechanisms, and therapeutic perspectives. *Protein and Cell*, 9(5), 397-403.
- [178] Kanaya, S., Goto, K., Hara, H. (1995). The physiological effects of tea catechins on human volunteers. *Proc Inter Symp Tea Sci*, 314-317.
- [179] Tengilimoğlu, M.M., Büyüktuncer, Z. (2011). Çay ve sağlıkla ilişkisi. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 39(1-2), 100 59-65.
- [180] Weinreb, O., Mandel, S., Amit, T., Youdim, M.B.H. (2004). Neurological mechanisms of green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(9), 506-516.
- [181] Forester, S.C., Waterhouse, A.L. (2009). Metabolites are key to understanding health. *The Journal of Nutrition*, 138, 1824-1831.
- [182] Huang, W.Y., Davidge, S.T., Wu, J. (2013). Bioactive natural constituents from food sources-potential use in hypertension prevention and treatment. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(6), 615-630.
- [183] Barroso, E., Sánchez-Patán, F., Martín-Alvarez, P.J., Bartolomé, B., Moreno-Arribas, M.V., Peláez, C., Requena, T., van de Wiele, T., Martínez-Cuesta, M.C. (2013). *Lactobacillus plantarum* IFPL935 favors the initial metabolism of red wine polyphenols when added to a colonic microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(42), 10163-10172.
- [184] Cueva, C., Sánchez-Patán, F., Monagas, M., Walton, G.E., Gibson, G.R., Martín-Álvarez, P.J., Bartolomé, B., Moreno-Arribas, M.V. (2013). *In vitro* fermentation of grape seed flavan-3-ol fractions by human faecal microbiota: Changes in microbial groups and phenolic metabolites. *FEMS Microbiology Ecology*, 83(3), 792-805.
- [185] Sánchez-Patán, F., Cueva, C., Monagas, M., Walton, G.E., Gibson, G.R., Quintanilla-López, J.E., Lebrón-Aguilar, R., Martín-Álvarez, P.J., Moreno-Arribas, M.V., Bartolomé, B. (2012). *In vitro* fermentation of a red wine extract by human gut microbiota: Changes in microbial groups and formation of phenolic metabolites. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(9), 2136-2147.
- [186] Moreno-Indias, I., Sánchez-Alcoholado, L., Pérez-Martínez, P., Andrés-Lacueva, C., Cardona, F., Tinahones, F., Queipo-Ortuño, M.I. (2016). Red wine polyphenols modulate fecal microbiota and reduce markers of the metabolic syndrome in obese patients. *Food and Function*, 7(4), 1775-1787.
- [187] Queipo-Ortuno, M.I., Boto-Ordóñez, M., Murri, M., Gomez-Zumaquero, J.M., Clemente-Postigo, M., Estruch, R., Cardona Diaz, F., Andrés-Lacueva, C., Tinahones, F.J. (2012). Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(2), 1323-1334.
- [188] Hooper, L., Kroon, P.A., Rimm, E.B., Cohn, J.S., Harvey, I., Le Cornu, K.A., Ryder, J.J., Hall, W.L., Cassidy, A. (2018). Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(1), 38-50.
- [189] Wollgast, J., Anklam, E. (2000). Review on polyphenols in *Theobroma cacao*: Changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification. *Food Research International*, 33(6), 423-447.
- [190] Wang, J.F., Schramm, D.D., Holt, R.R., Ensunsa, J.L., Fraga, C.G., Schmitz, H.H., Keen, C.L. (2000). A dose-response effect from chocolate consumption on plasma epicatechin and oxidative damage. *The Journal of Nutrition*, 130(8), 2115-2119.
- [191] Baba, S., Osakabe, N., Natsume, M., Yasuda, A., Takizawa, T., Nakamura, T., Terao, J. (2000). Cocoa powder enhances the level of antioxidative activity in rat plasma. *British Journal of Nutrition*, 84(5), 673-680.
- [192] Nanetti, L., Raffaelli, F., Tranquilli, A.L., Fiorini, R., Mazzanti, L., Vignini, A. (2012). Effect of

consumption of dark chocolate on oxidative stress in lipoproteins and platelets in women and in men. *Appetite*, 58(1), 400-405.

- [193] Ahmad, A., Biersack, B., Li, Y., Kong, D., Bao, Bin., Schobert, Rainer., Padhye, S.B., Sarkar, F.H. (2013). Deregulation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathways by isoflavones and its implication in cancer treatment, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 13(7), 1014-1024.
- [194] Walsh, K.R., Zhang, Y.C., Vodovotz, Y., Schwartz, S.J., Failla, M.L. (2003). Stability and bioaccessibility of isoflavones from soy bread during *in vitro* digestion. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(16), 4603-4609.
- [195] Dündar, Y. (2001). Fitokimyasallar ve sağlıklı yaşam. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2, 131-138.
- [196] Özcan, T., Delikanlı, B., Akın, Z. (2015). Soya biyoaktif bileşenleri ve sağlık üzerine etkisi. *Türk Tarım - Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 3(6), 350-355.
-