



Anaerobik Fermente Edilmiş Nitelikli Kahve'nin Bağırsak-Beyin Eksenini Üzerinden Nörolojik ve Nöropsikolojik Sağlık Üzerindeki Potansiyel Etkileri

The Potential Effects of Anaerobically Fermented Specialty Coffee on Neurological and Neuropsychological Health via the Gut-Brain Axis

Eylül Bildik¹, Muharrem Anıl Gürkan², Selim Akcagöz³

1 Akdeniz Üniversitesi, Burdur Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Burdur Türkiye

2 Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir Türkiye

3 Dokuz Eylül Üniversitesi, Aydın İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Turizm İşletme ve Otelcilik, İzmir Türkiye

ÖZ

Kahve, günlük yaşamda yaygın olarak tüketilen bir içecek olmanın ötesinde, içerdiği biyolojik bileşenler sayesinde sağlık alanındaki araştırmaların önemli bir konusu haline gelmiştir. Özellikle nitelikli kahve üretiminde uygulanan anaerobik fermantasyon gibi yenilikçi işleme yöntemleri, kahvenin hem duyuşsal hem de kimyasal ve mikrobiyal bileşimini önemli ölçüde değiştirmektedir. Bu süreçle üretilen kahvelerde prebiyotik lifler, kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ve mikrobiyal metabolitlerin miktarı ve çeşitliliği artmaktadır. Son yıllarda, beslenme faktörlerinin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkileri ve bu mikrobiyal değişimlerin bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla merkezi sinir sistemi (MSS) fonksiyonlarına yansımaları bilimsel ilgi alanı olmuştur. Anaerobik fermente kahve, prebiyotik ve fenolik bileşenleri sayesinde bağırsak mikrobiyotası ile ilişkili Lactobacillus ve Bifidobacterium gibi yararlı bakteri popülasyonunu destekler. Bunun sonucunda KZYA ve nöroaktif metabolit üretimi artar. Dolayısıyla bu metabolitler nöroinflamasyonu azaltabilir, nörotransmitter dengesini destekleyebilir ve nöroplastisiteyi artırabilir. Söz konusu bu etkiler, hipokampus, prefrontal korteks, arkuat çekirdek (ARC) ve nucleus tractus solitarius (NTS) gibi bilişsel işlev ve enerji metabolizmasıyla ilişkili beyin bölgelerinde gerçekleşir. Böylece öğrenme, hafıza, dikkat ve odaklanma gibi bilişsel süreçler korunabilir. Alzheimer, Parkinson, depresyon, anksiyete gibi nörolojik ve nöropsikolojik hastalıklara karşı potansiyel koruyucu etkiler sağlayabilir. Bu derleme, anaerobik fermantasyonun nitelikli kahve üzerindeki kimyasal ve mikrobiyal etkilerini ve bu değişimlerin bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla sinir sistemi sağlığıyla ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Böylece kahve, yalnızca duyuşsal bir deneyim değil, aynı zamanda bilimsel temellere dayalı potansiyel bir fonksiyonel gıda olarak ele alınmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Anaerobik fermente kahve, nitelikli kahve, mikrobiyota, bağırsak-beyin eksenini, nörolojik sağlık

ABSTRACT

Coffee, beyond being a widely consumed beverage, has emerged as a focus of health-related research due to its bioactive components. Innovative processing methods in specialty coffee production, such as anaerobic fermentation, significantly modify not only the sensory properties but also the chemical and microbial composition of coffee. Coffee produced through these processes exhibits increased quantity and diversity of health-promoting compounds, including prebiotic fibers, short-chain fatty acids (SCFAs), and microbial metabolites. Recently, scientific interest has grown in the impact of dietary factors on gut microbiota and how these microbial changes influence nervous system functions via the gut-brain axis. Anaerobically fermented coffee supports populations of beneficial bacteria such as Lactobacillus and Bifidobacterium through its prebiotic and phenolic compounds. Consequently, the production of SCFAs and neuroactive metabolites is enhanced; these metabolites can reduce neuroinflammation, support neurotransmitter balance, and promote neuroplasticity. Their effects occur in brain regions associated with cognition and energy regulation, including the hippocampus, prefrontal cortex, arcuate nucleus (ARC), and nucleus of the solitary tract (NTS). Thus, cognitive functions such as learning, memory, attention, and focus may be preserved, potentially offering protective effects against neurological and neuropsychological disorders such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, depression and anxiety. This review aims to evaluate the chemical and microbial impacts of anaerobic fermentation on specialty coffee and their relationship with nervous system health via the gut-brain axis. Therefore, coffee is positioned not only as a sensory experience but also as a scientifically substantiated functional food.

Keywords: Anaerobically fermented coffee, specialty coffee, microbiota, gut-brain axis, neurological health

GİRİŞ

Kahve, dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de en yaygın tüketilen içeceklerden biri olup, Rubiaceae ailesinin altındaki Coffea L. cinsine ait 70'ten fazla türün meyve çekirdeklerinden elde edilmektedir (1). Bu türler arasında ticari açıdan en önemli iki çeşit, dünya üretiminin yaklaşık %75'ini oluşturan Coffea arabica (Arabica) ve %25'ini oluşturan Coffea canephora (Robusta)'dır. Arabica çekirdekleri daha aromatik, yumuşak içimli ve yüksek piyasa değerine sahipken, Robusta çekirdeklerinin daha acı bir tada, yüksek kafein düzeyine ve bitki hastalıklarına karşı daha dayanıklı bir yapıya sahip olduğu rapor edilmiştir (2, 3). Kahvenin bileşiminde kafein, polifenoller, prebiyotik, diyet lifi ve çeşitli antioksidanlar bulunur. Özellikle kafein ve polifenoller, kahvenin uyarıcı ve antioksidan etkilerinden sorumlu bileşiklerdir (4). Güncel araştırmalar, kahve fenollerinin kakao, tarçın, zencefil gibi diğer fonksiyonel gıdalarla olumlu etkileşimler gösterebildiğini ve mikrobiyota üzerinde güçlü etkiler yaratabileceğini düşündürmektedir (5).

Kahve meyvesi (kahve kirazı), olgunlaştığında kırmızı-mor renge dönen sert bir dış kabukla kaplıdır. Bu kabuk, tatlı ve lifli etli kısmı, musilaj tabakası, parşömen (endokarp) ve kahve çekirdeğini çevreleyen ince zar (silverskin) gibi katmanlardan oluşur (1). Olgun meyveden elde edilen yeşil kahve çekirdekleri, kavurma ve öğütme işlemleri sonrası içecek hazırlanmasında kullanılmakta olup, ticari açıdan büyük öneme sahiptir. Kahve üretiminde oluşan kahve çekirdeği zarı gibi yan ürünler genellikle atık olarak değerlendirilse de, bu zar yüksek antioksidan içeriğe ve prebiyotik özelliklere sahip değerli bir bileşiktir (2). Selüloz ve benzeri bileşenlerce zengin olan bu yapı, antioksidan aktivite açısından oldukça önemlidir (6). Bu zar yapısının değerlendirilmesi, yalnızca insan sağlığına katkıda bulunmakla kalmayıp, sürdürülebilir gıda olması yönüyle de güçlü bir potansiyele sahiptir. Güncel araştırmalar, kahve çekirdeği zarının bağırsak mikrobiyotası sağlığını destekleyici prebiyotik etkiler taşıdığını göstermektedir (6). Bu nedenle, ileriki süreçlerde kahve çekirdeği zarının gıda endüstrisinde uygulamaya geçmesi daha mümkün hale gelecektir.

Yapılan bir araştırmada, karbon kaynağı olarak glukoz ve kahve çekirdeği zarı kullanıldığında mikroorganizmaların çoğalma düzeyleri karşılaştırılmıştır. Araştırma bulguları, kahve çekirdeği zarının glukozla benzer şekilde Bifidobacterium türlerinin büyümesini desteklediğini göstermiştir (7). Bunun yanı sıra kahvenin kavrulmasıyla gerçekleşen Maillard reaksiyonu sonucunda bu zar yapısında faydalı biyoaktif

bileşikler oluştuğu gözlemlenmiştir (8). Fermente kahvelerde prebiyotik düzeylerinde artış görülür. Orta kavurma derecelerinde prebiyotik içeriği korunurken daha yüksek kavurma derecelerinde bu miktarda azalma görülür. Bu durum, kavurma derecelerinin ve sıcaklığın kahvedeki biyoaktif bileşenler üzerinde etkisinin ne kadar önemli ve etkili olduğunu göstermektedir. Fermantasyon süreci ile artan antioksidan bileşikler ve kısa zincirli uçucu yağ asitleri (KZYA), prebiyotikler, kahvenin hem duyu kalitesini hem de sağlık açısından faydalarını etkileyen temel etmenlerdir (9). Dolayısıyla, polifenol, prebiyotik, uçucu yağ asitleri ve antioksidan gibi fermente kahve bileşenlerinin kavurma dereceleri ve sıcaklığın etkisi ile değişebileceğini söylemek mümkündür.

Kahve çekirdeklerinin antioksidan aktivitesi, klorojenik asitler (CGA'lar), kafein ve gallik asit gibi doğal polifenolik bileşiklerle ilişkilidir (9). Güncel araştırmalar, probiyotik özellikli, duyu olarak zengin kahveler geliştirmeye yönelik yeni stratejiler sunmaktadır (10). Ancak kahve kavurma işlemleri esnasında CGA'lar türevlerine dönüşerek önemli oranda azalma gösterir (10). Kahve çekirdekleri, işleme yöntemine bağlı değişen çeşitli biyoaktif ve uçucu bileşenler içerir (11). Bu nedenle nitelikli kahve üreticileri, kahvenin kalitesini ve antioksidan içeriğini korumak için yeni yöntemler geliştirmeye devam etmektedir.

Geleneksel kahve işleme yöntemleri zamanla gelişerek, yenilikçi tekniklerle desteklenen daha çeşitli bir yapıya dönüşmüştür. Bu yöntemler arasında doğal, yıkanmış ve yarı yıkanmış işlemlerin yanı sıra anaerobik fermantasyon ve karbonik maserasyon da bulunmaktadır. Bu yenilikçi uygulamalar, kahve meyvesinde özgün aroma ve tat profilleri oluşturarak biyoaktif içeriği de etkiler (12). Anaerobik fermantasyon sürecinde, kahve çekirdekleri oksijensiz ortama maruz bırakılır. Bu süreçte laktik asit bakterileri, asetik asit bakterileri, maya ve enterik bakteriler aktif hale gelir. Fermantasyon sürecinin kontrollü yürütülmesi, kahvenin duyu özelliklerinin yanı sıra biyoaktif bileşiklerin miktarını ve niteliğini de önemli ölçüde etkiler (13). Güncel araştırmalar, bu işlemlerin kahvedeki polifenol, lif yapısı, prebiyotik ve flavonoid gibi biyoaktif bileşiklerin korunmasına ve antioksidan aktivitenin artırılmasına katkı sağladığını göstermektedir. Kahve işleme yöntemleri sadece aroma ve tat profillerini değil, aynı zamanda hasarlı çekirdeklerin ayıklanmasını da kolaylaştırarak ürün kalitesini artırır. Uygulanan yenilikçi işleme yöntemleri, kahvenin mikrobiyal yapısı ve duyu özellikleri üzerinde doğrudan belirleyici niteliğe sahiptir (14). Bu doğrultuda, anaerobik

fermantasyonla elde edilen nitelikli kahve, içerdiği yüksek orandaki polifenoller, prebiyotik bileşikler, flavonoid ve KZYA sayesinde geleneksel kahvelere kıyasla daha belirgin biyolojik etkiler göstermektedir. Bu bileşenler, bağırsak mikrobiyotasını destekleyerek Lactobacillus ve Bifidobacterium gibi yararlı bakterilerin artışına katkı sağlar. Artış gösteren bu yararlı bakteriler, bağırsak duvarının bütünlüğünü korur ve zararlı maddelerin bağırsak duvarından geçişini engeller. Ayrıca, bu esnada ürettikleri metabolitler aracılığıyla bağırsak-beyin eksenini olumlu etkileyerek beyin fonksiyonlarının korunmasına katkıda bulunur (14). Dolayısıyla, bağırsak mikrobiyotasındaki denge, bağırsak geçirgenliğini azaltarak beyin alanlarının ve fonksiyonlarının sağlığının sürdürülebilirliğine katkı sağlar. Bağırsak mikrobiyotasının dengede olması, bağırsak geçirgenliğini azaltarak bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla bilişsel işlevlerin ve nörolojik sağlığın korunmasında önemli bir rol oynar. Bu eksen üzerinden gerçekleşen mikrobiyal etkileşimler; öğrenme, hafıza, odaklanma ve biliş gibi zihinsel süreçleri desteklerken, nöroinflamasyonun azaltılması, nöronal hasarın önlenmesi ve stresle başa çıkma gibi mekanizmaların aracılığıyla bazı nörolojik ve nöropsikolojik hastalıkların gelişimini de önemli ölçüde engelleyebilir. Özellikle mikrobiyota dengesinin korunması, depresyon ve anksiyete gibi bozuklukların riskini azaltarak ruh sağlığını olumlu yönde etkileyebilir. Bu doğrultuda, fermente gıdaların bağırsak mikrobiyotası üzerinde yarattığı olumlu etkiler sayesinde, bağırsak-beyin eksenini boyunca çift yönlü bir iletişim sağlandığı ve zihinsel süreçlerin daha sağlıklı sürdürülmesinin desteklendiği bilinmektedir. Bu derlemede de, özellikle anaerobik fermentasyonla elde edilen nitelikli kahvelerin, bağırsak mikrobiyotası aracılığıyla nörolojik ve nöropsikolojik beyin sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri incelenecektir.

NİTELİKLİ KAHVE

Nitelikli kahve (specialty coffee), kahve sektöründe kaliteyi belirleyen önemli bir sınıflandırmadır. Bu tür kahveler, Specialty Coffee Association (SCA) tarafından belirlenen kriterler çerçevesinde değerlendirilmekte ve 100 puan üzerinden en az 80 puan alan kahveler nitelikli kahve olarak kabul edilmektedir (15). Bu yüksek puana ulaşmak için kahvenin yetiştirilme koşullarından fincana ulaşana kadar geçen tüm süreçlerin belirli kalite standartlarına uygun ve kontrollü şekilde yürütülmesi gerekmektedir (16).

Nitelikli kahveler, genellikle daha spesifik iklim koşullarına sahip bölgelerde, yüksek rakımlı yerlerde,

zengin toprak yapısına sahip alanlarda yetiştirilir. Nitelikli kahve ürününün kusursuz olması, ayırt edici bir tat profiline, yani özgün bir aroma, dengeli asidite ve temiz bir gövdeye sahip olmasını sağlar. Kahvenin yetiştirildiği toprağın pH değeri, mineralleriyle birlikte organik madde içeriği ve çevresel faktörler, duyuusal özelliklerin gelişimi üzerine oldukça etkilidir. Nitelikli kahve üretim hacmi sınırlı olduğundan, geniş bir tüketici kitlesi bulunmamaktadır. Dolayısıyla nitelikli kahve daha çok bilinçli ve seçici bir müşteri kitlesine sunulmaktadır (16). Yeşil çekirdek hâlindeki nitelikli kahveler, aroma ve tat potansiyelini ortaya çıkaracak şekilde deneyimli kavurucular tarafından dikkatle kavrulmalı ve uygun öğütme derecelerinde işlenmelidir. Kavrulmuş kahve ise, duyuusal özelliklerini koruyacak şekilde özel ambalajlarla paketlenmeli ve en uygun demleme yöntemiyle hazırlanarak ilgili müşteriye sunulmalıdır. Bu ürünlerin paketleri üzerinde genellikle şu bilgiler yer alır. Kavrulma tarihi, üretim yeri (ülke, bölge, çiftlik), işleme yöntemi, tat profili, varyete ve mikroлот numarası. Bu detaylar, ürüne izlenebilirlik imkanı sağlarken ayrıca tüketiciye kahvenin kalitesi hakkında da bilgi sunar (16). Böylece tüketici ürünü alırken daha bilinçli bir yaklaşıma sahip olur. Bununla birlikte, ticari kahveler SCA puanlama sistemine göre 79 puan ve altı tadım skoruna sahip olan, çoğunlukla yüksek bir verim ve kâr amacıyla üretilen ve sunulan kahveleri ifade eder (16). Ticari kahveler, genellikle büyük tarım alanlarında makinelerle hasat edilir. Bu tür kahvelerde öncelik kalite değildir. Ekonomik verimlilik odaklı bir üretim anlayışıyla yetiştirilir. Ticari kahveler, çoğunlukla restoran, otel, kafe ve market gibi geniş dağıtım alanlarına daha düşük bir maliyetle sunulur. Nitelikli kahvenin duyuusal kalitesinin yüksek olmasındaki en önemli aşamalardan biri, kahve çekirdeğine hasat sonrası uygulanan farklı ve uygun işleme yöntemleridir. Geleneksel işleme yöntemleri olan doğal (natural), yıkanmış (washed) ve honey işlemlerinin yerini, günümüzde gittikçe yaygınlaşan yenilikçi işleme yöntemlerinin alması, kahve sektöründeki dönüşüm sürecini destekleyerek farklı bakış açısı kazandırmaktadır (16). Nitelikli kahveyi ticari kahvelerden ayıran en önemli özelliği yenilikçi işleme yöntemleri ile değerlendirilebilmek ve ticari kahvelerle kıyaslandığında ayırt edici özelliklerini görebilmektir.

Yenilikçi kahve işleme yöntemleri arasında anaerobik fermentasyon, laktik fermentasyon, karbonik maserasyon, çilek, çarkıfelek gibi meyvelerle infüze yöntemi ile fermentasyon, balla işlenmiş fermentasyon, hipoksik fermentasyon ve termal şok gibi yöntemler öne çıkmaktadır. Bu yöntemler, sadece nitelikli kahvenin tat profilini değil aynı zamanda

kahve çekirdeklerindeki uçucu bileşiklerin, antioksidanların ve biyoaktif maddelerin oluşumunu değiştirerek kahve içeriğini de etkiler.

Sonuç olarak, nitelikli kahve yalnızca yetiştirildiği coğrafi bölge ile sınırlı olmayıp, aynı zamanda uygulanan yenilikçi işleme yöntemleri, toprak yapısı, uygun çevresel faktörler ve üretim sürecindeki dikkat ile değerlendirilmelidir. Bu bütüncül yaklaşım, nitelikli bir kahvenin gerçek kalite düzeyini ve özgün farkını ortaya koymaktadır.

ANAEROBİK FERMENTASYONUN KAHVEDE BİYOKİMYASAL ETKİLERİ

Günümüzde kahve üretiminde kalite anlayışı, yalnızca coğrafi köken, rakım ya da tür farklılıklarına değil; kahvenin mikrobiyal bileşimine, yetiştiği bölgenin iklimsel özelliklerine ve 2014'ten itibaren öne çıkan yenilikçi fermantasyon yöntemleriyle değişim göstermiştir. Bu bağlamda anaerobik fermantasyon yöntemi ön plana çıkmaktadır. Anaerobik fermantasyon, kontrollü maya kullanımı ve meyve kombinasyonlarıyla geliştirilen bir yöntemdir. Bu yöntem, kahveye yenilikçi ve aromatik bir özellik kazandırmıştır. Anaerobik fermantasyon aşaması, kahve çekirdeği etrafındaki müsilağın oksijensiz ortamda mikroorganizmalar tarafından parçalanmasıyla gerçekleşir (14). Bu süreçte ortaya çıkan metabolitler, kahvenin hem kimyasal yapısını etkiler hem de tat ve aroma profilini zenginleştirerek duyu kalitesini artırır. Karbonik maserasyon yöntemi ise karbondioksitli ortamda yapılan özel bir işleme tekniği olup, kahvenin daha belirgin ve zengin aromalara sahip olmasını sağlar.

Çeşitli ülkelerden temin edilen %100 Arabica çekirdekleri üzerinde yapılan analizlerde, uygulanan işleme yöntemlerinin kahvenin antioksidan kapasitesi, polifenol ve flavonoid içeriğine belirgin etkileri olduğu tespit edilmiştir. Nikaragua çekirdeklerinin yıkanmış ve yeşil kahve çekirdeği formunda en yüksek polifenol içeriğine sahipken, karbonik maserasyonla işlenen Peru kahvesi kavrulmuş hâlde en yüksek flavonoid ve antioksidan kapasiteyi göstermiştir. Etiyopya çekirdekleri anaerobik fermantasyon yöntemiyle işlem gördüğünde, doğal yöntemle işlenen Peru kahvelerine kıyasla daha yüksek antioksidan içeriğe sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, 28°C sıcaklıkta 120 saat süren karbonik maserasyon işlemiyle cupping skorunun 85'e ulaştığı da bu aşamada tespit edilmiştir (14). Elde edilen bulgular, fermantasyonu esas ve nitelikli kılan işleme stratejilerinin yalnızca aroma ve tat profilini değil, aynı zamanda kahvenin sağlıkla ilişkili biyoaktif

bileşen içeriğini de anlamlı derecede etkilediğini göstermektedir.

Anaerobik fermantasyon yöntemiyle probiyotik mikroorganizmalar açısından zenginleşen kahve, özellikle mesofilik türlerin (örneğin *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*) canlılığını koruyabilmek için düşük-orta dereceli ve kısa süreli kavurma işlemine ihtiyaç duyar. Uzun süreli kavurma işlemleri ve yüksek sıcaklıklar, probiyotik içeriği azaltarak bakterileri hızla etkisiz hâle getirir. Her ne kadar termofilik bakterilerin daha yüksek sıcaklıklara dayanıklı olduğu literatürde bilirse de, bu bakterilerin sayısı sınırlıdır ve mesofilik türler kadar güçlü probiyotik etkilere sahip değildir.

Oksijensiz ortamda gerçekleşen mikrobiyal etkileşimler, kahve çekirdeği içindeki metabolik faaliyetleri aktive ederek hem antioksidan kapasitenin artmasına hem de aroma öncüllerinin ortaya çıkmasını sağlar. Bu süreçte, kendi dinamiği içinde ilerleyen ve mikrobiyal aktiviteyle kademeli olarak yoğunlaşan fermantasyon işleme yöntemleri, düşük kaliteli çekirdeklerin ayrışmasını kolaylaştırarak fiziksel kalitenin iyileştirilmesine katkı sağlar (14). Böylece, bu çok yönlü biyokimyasal süreçler sonucunda kahve yalnızca bir içecek olarak değil, duyu açıdan zenginleştirilmiş ve işlevsel bileşenlerle desteklenmiş bir ürün olarak öne çıkar. Bu bağlamda, fermantasyonun bilinçli ve kontrollü uygulanması hem nitelikli kahve üretimi hem de fonksiyonel gıda olarak değerlendirilmesi açısından stratejik bir rol üstlenmektedir.

Anaerobik fermantasyon yöntemiyle işlenen nitelikli kahvelerin, bağırsak mikrobiyotası dengesini düzenleyerek biyoaktif bileşenler açısından zenginleştiği ve bu etkileşimlerin beyin-bağırsak eksenini aracılığıyla bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumlu etkiler oluşturabileceği, son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmektedir (14). Bu bulgular, kahvenin sadece duyu ya da metabolik etkilerinin ötesine geçerek, potansiyel nörobiyolojik katkılarını da gündeme getirmektedir. Bu doğrultuda, gelecekte anaerobik fermantasyonla elde edilen kahvelerin fonksiyonel gıda kapsamında da değerlendirilerek bağırsak-beyin sağlığı odaklı araştırmalarda daha fazla yer edinmesi mümkün görülmektedir.

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Günümüzde mikrobiyota ve mikrobiyom terimleri, canlı vücudundaki mikrobiyal ekosistemleri tanımlamak için yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikrobiyota, insan vücudunda bulunan tüm mikroorganizmaları kapsamakta olup yaklaşık 90 trilyon bakteri, arkea, ökaryotik mikroorganizma ve

virüs içermektedir (17). Mikrobiyom ise, belirli yaşam alanlarında bulunan simbiyotik ve patojenik mikroorganizmaların oluşturduğu toplulukların genetik materyallerini ve gen ürünlerini ifade eder (17). Mikrobiyom kavramı ilk kez 2001 yılında Joshua Lederberg tarafından tanımlanmıştır. Mikrobiyota ve mikrobiyom terimleri zaman zaman birbirinin yerine kullanılabilir. İnsan mikrobiyotası, epitel bariyerlerde yer alan bakteri ve mikroorganizmaların bir araya gelmesiyle oluşur ve bu yapının yaklaşık %95'i bağırsaklarda yer alır (17). Canlıların mikroorganizmalarla ilk teması çoğunlukla doğum sırasında gerçekleşir. Bu nedenle mikroorganizmalara ilk maruz kalma kaynağı annedir. Doğum şekli, yeni doğan bebeğin mikrobiyal kolonizasyon sürecini önemli ölçüde etkiler. Doğumdan sonraki ilk 2-3 yıl, mikrobiyotanın şekillenerek stabil bir ekosistem haline aldığı kritik bir dönemi kapsar. Bu ekosistem, yaşam boyu çevresel ve genetik faktörlerin etkisiyle şekillenmeye devam eder. Mikrobiyotanın bileşimi; doğum şekli, yaşam tarzı, yaş, etnik köken, antibiyotik kullanımı ve stres gibi çok sayıda faktöre bağlı olarak değişiklik gösterebilir (18). Dolayısıyla, bireyin mikrobiyotasının yapısı yaşamın erken dönemlerinden itibaren şekillenmekte olup, bu yapının stabilitesi ve çeşitliliği başta gastrointestinal sistem olmak üzere diğer fizyolojik süreçleri de etkilemektedir. Gastrointestinal sistem; yaklaşık 5 metre uzunluğunda olup, 32 m² yüzey alanına sahip, enterik sinir sistemi, bağırsıklık hücreleri ve mikrobiyal toplulukların birlikte bulunduğu karmaşık ve dinamik bir yapıdır. Sindirim, emilim ve salgılama gibi temel fizyolojik süreçlerin büyük bölümü burada gerçekleşir. Enterik sinir sistemini oluşturan 200-600 milyon nöron sinirsel iletişimi sağlar ve bağırsıklık hücrelerinin yaklaşık %70-80'i bu bölgede yerleşik halde bulunur. Bakteriyel yoğunluk en fazla kalın bağırsakta gözlemlenir (19). İnsan bağırsağında yaklaşık 7000 farklı bakteri türü bulunmaktadır.

Güncel araştırmalar, bağırsak mikrobiyota yapısının, bakteriyel yoğunluğun ve fonksiyonlarının zaman içinde değişim gösterebildiğini, dolayısıyla sağlıklı bir mikrobiyal dengenin korunmasının beyin bağırsak eksenini aracılığıyla nörolojik sağlığın korunması açısından mikrobiyotanın önemine dikkat çeker (20). Bağırsak mikrobiyotasının gerek dengesinin korunması gerek tüm fizyolojik fonksiyonları önemli bir yere sahiptir. Dolayısıyla, bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin sürdürülmesi yalnızca sindirim sağlığı açısından değil, aynı zamanda immün sistem yanıtlarının düzenlenmesi, enerji metabolizmasının dengelenmesi, nörotransmitter sentezinin desteklenmesi ve bağırsak-beyin eksenini

üzerinden nörolojik fonksiyonların bütüncül bir şekilde korunması için de hayati bir öneme sahiptir.

Bağırsak Mikrobiyotasının Çok Yönlü Fonksiyonları

Bağırsak mikrobiyotası, insan biyolojik sisteminde "unutulmuş bir organ" olarak bazı kaynaklarda tanımlanan kapsamlı fizyolojik işlevlere sahiptir. Bu mikrobiyal ekosistem, metabolik, trofik (geliştirici), protektif (koruyucu) ve nörolojik düzenleyici fonksiyonlarıyla konak sağlığının korunmasında önemli bir role sahiptir. Mikrobiyotanın metabolik aktiviteleri çoğunlukla fermantasyon süreçleri aracılığıyla gerçekleşir. Bu süreç içinde bakteriler, insan enzimleri tarafından sindirilemeyen karbonhidrat ve proteinleri parçalayarak KZYA üretir. Bu metabolitler, enerji elde edilmesinin yanı sıra vitamin sentezi, su ve mineral emilimi gibi birçok yaşamsal süreci düzenler (21, 22). Kolonda yoğunlaşan bakteriler, sindirilemeyen besinlerin yaklaşık %10-30'unu fermente ederek hem besin emilimini hem de bağırsak sağlığını korur. Bu yönüyle mikrobiyota, yalnızca sindirim sistemine değil, sistemik enerji metabolizmasına da katkı sağlayan bir biyokimyasal ağ işlevine sahiptir (19).

Mikrobiyota kaynaklı KZYA, bağırsak epitelinin trofik dengesinde önemli bir rol oynar. Özellikle asetat, propiyonat ve bütirat, epitel hücrelerinin çoğalması, farklılaşması ve bağırsak bariyer bütünlüğünün korunmasında etkilidir (23, 24). Bütiratın kolonositlerde hücre döngüsünü durdurarak farklılaşmayı uyardığı ve epitel dokunun yenilenmesini desteklediği gösterilmiştir. Bu trofik etkiler, aynı zamanda bağırsak bariyerinin yapısal bütünlüğünü koruyarak mikrobiyal yayılımı ve sistemik inflamasyonu önler. Tarihsel olarak Hipokrat'ın "tüm hastalıklar bağırsakta başlar" görüşü (M.Ö. 400), günümüzde bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak bariyeri fonksiyonunun koruyucu etkilerini açıklayan yenilikçi mekanizmalarla bilimsel bir temel kazanmıştır (25).

Bağırsak mikrobiyotası yalnızca periferik sistem fizyolojisini etkilemekle kalmayıp, MSS ve diğer organları etkileyen çift yönlü bir iletişim ağı oluşturur. Bu etkileşim, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini olarak adlandırılır ve nöral, nöroendokrin ve immünolojik yollar aracılığıyla gerçekleşir (26, 27). Bağırsak-beyin ekseninde nöral iletimin en işlevsel temel yolu, afferent ve efferent lifleri aracılığıyla bağırsak mikrobiyotasıyla beyin arasında çift yönlü iletişimi sağlayan vagus siniridir. Gastrointestinal sistemden gelen birtakım sinyaller, enteroendokrin hücreler ve nöropod hücreleri üzerinden vagal

afferentlere iletilir. Bu yolak, mikrobiyal metabolitlerin beyinle doğrudan iletişimini sağlar (28). Yapılan deneysel çalışmalarda, vagus siniri kesildiğinde bazı Lactobacillus ve Bifidobacterium türlerinin ruh halini düzenleyici etkilerinin ortadan kalktığı gösterilmiştir (29, 30). Ayrıca, mikrobiyotadan üretilen KZYA'ların, özellikle bütiratın, kan-beyin bariyeri bütünlüğünü koruyarak nöroinflamasyonu azalttığı ve bilişsel süreçleri desteklediği gösterilmiştir (31).

Nöroendokrin düzeyde, bağırsak mikrobiyotası ghrelin, peptid YY, nöropeptid Y gibi hormonların üretimini düzenler ve hipotalamik enerji dengesini etkiler (32). Bunun yanı sıra mikrobiyotada yerleşik mikroorganizmalar, GABA, serotonin, dopamin, asetilkolin ve noradrenalin gibi nörotransmitterleri sentezleyebilir (33). Mikrobiyotadan yoksun deney hayvanlarında serotonin düzeylerinde azalma gözlenmesi, bu üretimin bağırsak kaynaklı olduğunu göstermiştir (33). Ayrıca triptofan metabolizması, bağırsak bakterileri tarafından düzenlenir. Bağırsak mikrobiyotası, triptofan metabolizması sonucu oluşan serotonin, kinürenin ve indol gibi metabolitler aracılığıyla MSS fonksiyonları ve davranış üzerinde doğrudan etkilidir (34). Bu bileşiklerin düzeylerinde gözlenen düzensizlikler, depresyon, Alzheimer ve otizm spektrum bozuklukları gibi nöropsikolojik durumlarla doğrudan ilişkilendirilmiştir (35). Bağırsak mikrobiyotası, immün düzenleme ve nöroinflamasyonun başlatılması ile sürdürülmesinde temel bir rol oynar. Özellikle Gram-negatif bakterilerin hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit (LPS) gibi bileşenler, Toll-benzeri reseptörler (TLR) aracılığıyla hem bağırsak epitelinde hem de MSS de immün yanıtları aktive eder (34). Yapılan çalışmada, dolaşımdaki LPS düzeylerinde gözlenen artış, depresyon ve anksiyete gibi nöropsikiyatrik durumlarla ilişkilendirilmiştir (36, 37). Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası bileşimi beyindeki yerleşik fagositik immün hücreler olan mikrogliaların olgunlaşması ve işlevsel aktivasyonunu etkiler (38). Bu bulgular, bağırsak kaynaklı immün sinyallemenin MSS'de gözlenen nöroinflamatuvar süreçlerle bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bu bilgiler birlikte değerlendirildiğinde, bağırsak mikrobiyotası yalnızca sindirim sistemiyle sınırlı bir yapı değildir. Bağırsak mikrobiyotası, metabolik, trofik ve protektif fonksiyonlarının yanı sıra nörolojik süreçleri de etkileyerek, sindirim, bağışıklık ve MSS ile etkileşim halinde sistemik homeostazın sürdürülmesinde temel bir rol oynar. Mikrobiyotanın çeşitliliğinde veya dengesinde meydana gelen düzensizlikler, hem gastrointestinal hem de nöropsikolojik hastalıkların patogeneğinde önemli bir

işleve sahiptir (39). Bu nedenle bağırsak mikrobiyotası, insan sağlığının bütüncül bir düzenleyicisi ve potansiyel bir tedavi hedefi olarak geniş kapsamlı değerlendirilmelidir.

MİKROBİYAL METABOLİTLERİN BEYİNDE HEDEFLEDİĞİ ALANLAR VE FERMENTE KAHVENİN OLASI NÖROANATOMİK ETKİLERİ

KZYA (SCFA: asetat, propiyonat, bütirat)

Bağırsak mikrobiyotası çözünür lifleri fermente ederek başta asetat olmak üzere KZYA oluşumuna aracılık eder. Bu KZYA'lar sistemik dolaşıma geçerek hipokampusta nöroinflamasyonu (örn. TNF- α , IL-1 β , IL-6, IFN- γ) azaltabilir ve BDNF düzeylerini yükseltebilir. Bu bulgular hayvan ve deneysel çalışmalarda desteklenmiştir (40). Ayrıca asetatin hipokampal beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) artışına aracılık ettiği de gözlemlenmiştir (40). Bununla birlikte bağırsak mikrobiyotası kaynaklı KZYA üretimi mikroglial olgunlaşma ve sinaptik bakım açısından önemlidir. KZYA eksikliğinde mikroglial ağ ve yanıtların bozulabileceği bildirilmiştir (38). Ek olarak, özellikle bütiratın kan-beyin bariyeri bütünlüğünü destekleyici yapıya sahip olmasıyla birlikte okludin/claudin-5 gibi sıkı bağlantı proteinlerinin ekspresyonunu artırabileceği yönünde literatür bilgileri mevcuttur (31). Bu bağlamda KZYA'larla zenginleştirilmiş bir diyet, hipokampal plastisite ve bilişsel işlevlerde, ayrıca iştahla enerji düzenlemesinde olumlu etkiler yaratabilir.

Polifenoller ve Mikrobiyota Türevi Polifenol Metabolitleri

Kahve kaynaklı klorojenik asit (CGA), ferulik asit türevleri gibi polifenoller ve bunların bağırsak mikrobiyota aracılı metabolitlerin hipokampus ve prefrontal korteks üzerinde etkili olabileceği ve nöroinflamasyonu düzenleyebileceği Nrf2 sinyal yollarını aktive edebileceği yönünde literatür verileri mevcuttur (41). İnsanlarda yürütülen randomize kontrollü çalışmaların bulguları ise heterojen olup, örneğin kahve kökenli klorojenik asidin (CGA) bilişsel performans üzerindeki etkilerinin uzun süreli kahve tüketimi sonucunda daha belirgin hale geldiği bildirilmiştir (42). Bu nedenle kahveye özgü polifenoller, özellikle uzun süreli tüketim durumunda, hipokampus ve prefrontal korteks ekseninde nöroprotektif ve bilişsel işlemleri destekleyici etki potansiyeli taşımaktadır.

Prebiyotik Lif, Kahve Matrisi ve Mikrobiyal Üretim

Kahvede bulunan melanoidinler ve manno-oligosakkaritler (MOS), kolonik mikrobiyota tarafından fermente edilerek Bifidobacterium ve Lactobacillus türlerinin çoğalmasını, KZYA üretimini ve fenolik bileşenlerin salınımını artırabilir (43). Kahve, içerdiği bileşenler sayesinde mikrobiyota aracılığıyla KZYA ve polifenol metabolit üretimini destekleyebilir. Bu etki, kahvenin lif ve prebiyotik özellikleri uygun şartlarda birlikte değerlendirildiğinde, MSS üzerinde düzenleyici etkiler oluşturma potansiyeline sahiptir.

Neden ‘ Fermente Kahve’ Daha Güçlü Bir Etki Yaratabilir?

Kahvede uygulanan kontrollü fermantasyon süreçleri, kimyasal bileşimin yeniden düzenlenmesini sağlayarak toplam fenolik içeriği ve antioksidan kapasiteyi yükseltebilmektedir. Benzer şekilde, cascara gibi kahve kirazı yan ürünleri de fenolik bileşenler açısından zengin bir kaynak olarak bildirilmiştir (44). Ayrıca, kahve polisakkaritleri ve melanoidinlerinin kolonik mikrobiyota tarafından fermente edilmesiyle KZYA üretiminin arttığı gözlemlenmiştir (44). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, fermente kahve ürünlerinin hem fenolik bileşenlerin biyoyararlanımını artırabileceği hem de mikrobiyota aracılı KZYA üretimini destekleyebileceği söylenebilir. Bu süreçlerin, hipokampus, prefrontal korteks, ARC, NTS gibi sinir sistemiyle ilişkili bölgelerde enerji metabolizması ve nöromodülasyon mekanizmalarını olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir. Dolayısıyla, fermente kahve tüketimi, mikrobiyota metabolit eksenini güçlendirerek hem sinirsel plastisite hem de enerji metabolizması üzerinde olumlu etkiler oluşturma potansiyeline sahiptir. Ancak bu etkinin klinik düzeyde kanıtlanması için daha fazla insan verisine gereksinim vardır. Tablo 1. Bağırsak mikrobiyotası kaynaklı metabolitlerin beyin üzerindeki olası etkileri özetlenmiştir. Bu tablo, KZYA, prebiyotik lifler, polifenol metabolitleri ve fermente kahve matrisi gibi bileşenlerin beyin bölgelerinde özellikle hedeflediği alanları, etki mekanizmalarını ve kanıt düzeylerini göstermektedir. Görüldüğü üzere, bu metabolitlerin büyük çoğunluğu hipokampus, prefrontal korteks, ARC ve NTS gibi enerji metabolizması ve bilişsel işlevlerle ilişkili bölgelerde nöroprotektif ve nöromodülatör etkiler oluşturma potansiyeline sahiptir.

Tablo.1. Bağırsak Mikrobiyotası Kaynaklı Metabolitlerin Beyin Üzerindeki Olası Etkileri

Metabolit / Matris	Ana yolak	Öne çıkan beyin bölgeleri	Beklenen etki	Kanıt düzeyi
Asetat (SCFA)	BBB geçişi; ARC nöronları	Hipotalamus (ARC)	İştah ↓, enerji dengeleme	Hayvan + görüntüleme
Propiyonat (SCFA)	Vagal FFAR3 → DVC/NTS	Beyin sapı → hipotalamus	Satiyasyon ↑	Hayvan + genetik ablasyon
Bütirat (SCFA)	HDAC inhibisyonu, KBB güçlendirme	Hipokampus, PFC (plastisite); yaygın (KBB)	BDNF/CREB ↑, nöroinflamasyon ↓	Derlemeler + hayvan
Polifenol Metabolitleri	Anti-inflamatuvar, antioksidan, sinyal yolağı modülasyonu	Hipokampus, PFC	Bellek/çalışma belleği ↑	İnsan RCT'leri (heterojen) + derleme
Prebiyotik Lif/ MOS	Mikrobiyota ↑ → SCFA ↑	Hipokampus, ARC, NTS	Biliş ↑, metabolik kontrol ↑	Derleme + in vitro/insan veri
Fermente Kahve	Fenolik biyoyararlanımı ↑; organik asit ↑	Yukarıdakilerin sinerjisi	Kümülatif nöroprotektif/anti inflamatuvar etki	Gıda kimyası + mekanistik aktarım

SONUÇ

Anaerobik fermente nitelikli kahveler, içerdiği polifenoller, prebiyotik lifler ve mikrobiyotayı destekleyen bileşikler sayesinde bağırsak mikrobiyotasının bileşimini olumlu yönde şekillendirir. Fermentasyon süreciyle artan KZYA (asetat, propiyonat, bütirat), polifenol metabolitleri ve prebiyotik bileşenler, özellikle Lactobacillus ve Bifidobacterium türlerinin popülasyonunu artırarak bağırsak epitel bütünlüğünü korur ve bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla MSS üzerinde düzenleyici etkiler oluşturur. Bu metabolitler hipokampus, prefrontal korteks, ARC ve NTS gibi bilişsel ve enerji metabolizmasıyla ilişkili beyin bölgelerinde nöroprotektif ve nöromodülatör etki göstererek nöroplastisiteyi, nörotransmitter sentezini (GABA, dopamin, serotonin) ve bilişsel ağların aktivitesini destekler. Böylece öğrenme, hafıza, dikkat ve odaklanma gibi bilişsel işlevler korunurken, Alzheimer, Parkinson, depresyon ve anksiyete gibi

nörolojik ve nöropsikolojik hastalıklara karşı potansiyel koruyucu rol oynayabilir.

Anaerobik fermente nitelikli kahve, içerdiği biyoaktif bileşikler sayesinde bağırsak mikrobiyotasını dengeler. Bu olumlu etkisi aracılığıyla bağırsak-beyin eksenini üzerinden beyin sağlığının korunmasına ve nörolojik işlevlerin sürdürülebilirliğine katkıda bulunmaktadır. Fermente kahvenin düzenli tüketimi neticesinde, mikrobiyota dengesini sağlayarak nörolojik fonksiyonların korunmasına yardımcı olur ve bu yönüyle ilgili alanlarda giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Ancak, bu etkilerin doğrulanması için daha fazla insan çalışmasına ve uzun süreli veri analizine ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak kapsamlı araştırmalar, anaerobik fermente nitelikli kahvelerin nörolojik sağlık üzerindeki potansiyel etkilerini daha açık şekilde ortaya koyarak, beslenme stratejilerine yönelik yeni yaklaşımların geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gligor O, Clichici S, Moldovan R, Muntean D, Vlase AM, Nadas GC, et al. The Effect of Extraction Methods on Phytochemicals and Biological Activities of Green Coffee Beans Extracts. *Plants* (Basel). 2023;12(4).
2. Murai T, Matsuda S. The Chemopreventive Effects of Chlorogenic Acids, Phenolic Compounds in Coffee, against Inflammation, Cancer, and Neurological Diseases. *Molecules*. 2023;28(5).
3. Velasquez S, Banchon C. Influence of pre-and post-harvest factors on the organoleptic and physicochemical quality of coffee: a short review. *J Food Sci Technol*. 2022;60(10):1-13.
4. Makiso MU, Tola YB, Ogah O, Endale FL. Bioactive compounds in coffee and their role in lowering the risk of major public health consequences: A review. *Food Sci Nutr*. 2024;12(2):734-64.
5. Erskine E, Gultekin Subasi B, Vahapoglu B, Capanoglu E. Coffee Phenolics and Their Interaction with Other Food Phenolics: Antagonistic and Synergistic Effects. *ACS Omega*. 2022;7(2):1595-601.
6. Dattatraya Saratale G, Bhosale R, Shobana S, Banu JR, Pugazhendhi A, Mahmoud E, et al. A review on valorization of spent coffee grounds (SCG) towards biopolymers and biocatalysts production. *Bioresour Technol*. 2020;314:123800.
7. Borrelli RC, Esposito F, Napolitano A, Ritieni A, Fogliano V. Characterization of a new potential functional ingredient: coffee silverskin. *J Agric Food Chem*. 2004;52(5):1338-43.
8. Castaldo L, Narvaez A, Izzo L, Graziani G, Ritieni A. In Vitro Bioaccessibility and Antioxidant Activity of Coffee Silverskin Polyphenolic Extract and Characterization of Bioactive Compounds Using UHPLC-Q-Orbitrap HRMS. *Molecules*. 2020;25(9).
9. Ludwig IA, Clifford MN, Lean ME, Ashihara H, Crozier A. Coffee: biochemistry and potential impact on health. *Food Funct*. 2014;5(8):1695-717.
10. Chan MZA, Lu Y, Liu SQ. In vitro bioactivities of coffee brews fermented with the probiotics *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii* CNCM-I745. *Food Res Int*. 2021;149:110693.
11. de Melo Pereira GV, de Carvalho Neto DP, Magalhaes Junior AI, Vasquez ZS, Medeiros ABP, Vandenberghe LPS, Soccol CR. Exploring the impacts of postharvest processing on the aroma formation of coffee beans - A review. *Food Chem*. 2019;272:441-52.
12. Brioschi Junior D, Carvalho Guarconi R, de Cassia Soares da Silva M, Gomes Reis Veloso T, Catarina Megumi Kasuya M, Catarina da Silva Oliveira E, et al. Microbial fermentation affects sensorial, chemical, and microbial profile of coffee under carbonic maceration. *Food Chem*. 2021;342:128296.
13. Zhang SJ, De Bruyn F, Pothakos V, Torres J, Falconi C, Moccand C, et al. Following Coffee Production from Cherries to Cup: Microbiological and Metabolomic Analysis of Wet Processing of *Coffea arabica*. *Appl Environ Microbiol*. 2019;85(6).
14. Silva M, de Oliveira RL, de Moraes MM, da Camara CAG, Arruda L, Silva SP, Porto TS. Impact of fermentation time on the bioactive and volatile composition of coffee: Insights for producers and researchers. *Food Chem*. 2025;490:145067.
15. Lapcikova B, Lapcik L, Bartak P, Valenta T, Dokladalova K. Effect of Extraction Methods on Aroma Profile, Antioxidant Activity and Sensory Acceptability of Specialty Coffee Brews. *Foods*. 2023;12(22).
16. Bolka M, Emire S. Effects of coffee roasting technologies on cup quality and bioactive compounds of specialty coffee beans. *Food Sci Nutr*. 2020;8(11):6120-30.

17. Guarner F, Malagelada JR. Role of bacteria in experimental colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17(5):793-804.
18. Palmer C, Bik EM, DiGiulio DB, Relman DA, Brown PO. Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol.* 2007;5(7):e177.
19. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.
20. Human Microbiome Project C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207-14.
21. Bergman EN. Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol Rev.* 1990;70(2):567-90.
22. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, Tuohy K. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018;57(1):1-24.
23. Donohoe DR, Wali A, Brylawski BP, Bultman SJ. Microbial regulation of glucose metabolism and cell-cycle progression in mammalian colonocytes. *PLoS One.* 2012;7(9):e46589.
24. Parada Venegas D, De la Fuente MK, Landskron G, Gonzalez MJ, Quera R, Dijkstra G, et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:277.
25. Ghosh S, Whitley CS, Haribabu B, Jala VR. Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;11(5):1463-82.
26. Borre YE, O'Keefe GW, Clarke G, Stanton C, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota and neurodevelopmental windows: implications for brain disorders. *Trends Mol Med.* 2014;20(9):509-18.
27. Chakrabarti A, Geurts L, Hoyles L, Iozzo P, Kraneveld AD, La Fata G, et al. The microbiota-gut-brain axis: pathways to better brain health. Perspectives on what we know, what we need to investigate and how to put knowledge into practice. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(2):80.
28. Longo S, Rizza S, Federici M. Microbiota-gut-brain axis: relationships among the vagus nerve, gut microbiota, obesity, and diabetes. *Acta Diabetol.* 2023;60(8):1007-17.
29. Perez-Burgos A, Mao YK, Bienenstock J, Kunze WA. The gut-brain axis rewired: adding a functional vagal nicotinic "sensory synapse". *FASEB J.* 2014;28(7):3064-74.
30. Liu Y, Sanderson D, Mian MF, McVey Neufeld KA, Forsythe P. Loss of vagal integrity disrupts immune components of the microbiota-gut-brain axis and inhibits the effect of *Lactobacillus rhamnosus* on behavior and the corticosterone stress response. *Neuropharmacology.* 2021;195:108682.
31. Fock E, Parnova R. Mechanisms of Blood-Brain Barrier Protection by Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids. *Cells.* 2023;12(4).
32. Leeuwendaal NK, Cryan JF, Schellekens H. Gut peptides and the microbiome: focus on ghrelin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021;28(2):243-52.
33. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161(2):264-76.
34. Bosi A, Banfi D, Bistoletti M, Giaroni C, Baj A. Tryptophan Metabolites Along the Microbiota-Gut-Brain Axis: An Interkingdom Communication System Influencing the Gut in Health and Disease. *Int J Tryptophan Res.* 2020;13:1178646920928984.
35. Socala K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Wlodarczyk M, Zielinska A, et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021;172:105840.
36. Fields CT, Chassaing B, Castillo-Ruiz A, Osan R, Gewirtz AT, de Vries GJ. Effects of gut-derived endotoxin on anxiety-like and repetitive behaviors in male and female mice. *Biol Sex Differ.* 2018;9(1):7.
37. Campos AC, Rocha NP, Nicoli JR, Vieira LQ, Teixeira MM, Teixeira AL. Absence of gut microbiota influences lipopolysaccharide-induced behavioral changes in mice. *Behav Brain Res.* 2016;312:186-94.
38. Erny D, Hrabe de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nat Neurosci.* 2015;18(7):965-77.
39. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):179-94.

40. Church JS, Bannish JAM, Adrian LA, Rojas Martinez K, Henshaw A, Schwartz JJ. Serum short chain fatty acids mediate hippocampal BDNF and correlate with decreasing neuroinflammation following high pectin fiber diet in mice. *Front Neurosci.* 2023;17:1134080.
41. Zhu H, Shen F, Wang X, Qian H, Liu Y. Chlorogenic acid improves the cognitive deficits of sleep-deprived mice via regulation of immunity function and intestinal flora. *Phytomedicine.* 2024;123:155194.
42. Ochiai R, Saitou K, Suzukamo C, Osaki N, Asada T. Effect of Chlorogenic Acids on Cognitive Function in Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Crossover Trial. *J Alzheimers Dis.* 2019;72(4):1209-16.
43. Iriondo-DeHond A, Rodriguez Casas A, Del Castillo MD. Interest of Coffee Melanoidins as Sustainable Healthier Food Ingredients. *Front Nutr.* 2021;8:730343.
44. Le BXN, Phan Van T, Phan QK, Pham GB, Quang HP, Do AD. Coffee Husk By-Product as Novel Ingredients for Cascara Kombucha Production. *J Microbiol Biotechnol.* 2024;34(3):673-80.