



Neurodegenerative diseases and special diet types Nörodejeneratif hastalıklar ve özel diyet türleri

Ayşe Güneş Bayır¹, Fatma Zeynep Yılmaz¹, Tülay Sevinç¹

1Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

ABSTRACT

The fact that neurodegenerative diseases have progressive and unavoidable disease characteristics is a common health problem worldwide. Diseases that adversely affect cognitive function and brain functions increase over time, and the prolongation of human lifespan with the crowding of the elderly population also supports this increase. Healthy and adequate nutrition should be considered as an essential condition for patients. In the later stages of the disease, weight loss as a result of insufficient energy intake aggravates the symptoms and increases the mortality rate. A healthy diet is necessary to maintain the health of both brain activity and functioning and the microbiota that affects the brain. In this article, the effects of Mediterranean diet and ketogenic diet on neurodegenerative diseases are discussed and the relationship of microbiota with these diseases is discussed.

Key words: Neurodegenerative diseases, Mediterranean diet, ketogenic diet, microbiota

Corresponding author: Ayşe Güneş Bayır¹ e-mail: agunes@bezmialem.edu.tr

Ethical approval: No need

Conflict of interest: No conflict of interest with any person or organization

ÖZ

Nörodejeneratif hastalıkların, ilerleyici ve önüne geçilemez hastalık özelliği barındırmaları dünya genelinde ortak bir sağlık sorunudur. Bilişsel işlevi ve beyin fonksiyonlarını kötü etkileyen hastalıklar zamanla artmakta ve yaşlı nüfusun

kalabalıklaşmasıyla beraber insan ömrünün uzaması da bu artışı desteklemektedir. Hastalar için sağlıklı ve yeterli beslenmeye elzem bir durum olarak bakılmalıdır. Hastalığın ileri ki süreçlerinde yetersiz enerji alımı sonucu kilo kaybı yaşanması semptomları ağırlaştırmakta ve mortalite oranını arttırmaktadır. Sağlıklı beslenme, hem beyin aktivitesini ve işleyişini hem de beyni etkileyen mikrobiyotanın sağlığını devam ettirebilmek için gereklidir. Bu makalede, Akdeniz diyeti ve ketojenik diyetin nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki etkilerine değinilmiş ve mikrobiyotanın bu hastalıklarla ilişkisi ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Nörodeneratif hastalıklar, Akdeniz diyeti, ketojenik diyet, mikrobiyota

1. GİRİŞ

Nörodejeneratif hastalıklar, insanın özellikle beyindeki nöronlarının etkilendiği, nöronlarda fonksiyonel ve yapısal olarak progresif bir kaybın görüldüğü durumları ifade eder (1). Bu hastalıklar, birbirleriyle ortak özellikleri taşımanın yanı sıra, aynı zamanda hastalıktan etkilenen bölge, etkileniş biçimi ve savunmasız durumda kalan nöronlar açısından farklılık ve çeşitlilik gösterirler (2). Bu sebeple kendi içlerinde sınıflandırılmaları yapılırken, nörodejenerasyonun yaşandığı anatomik dağılım (örneğin; spinoserebellar dejenerasyonlar) ya da birincil klinik özellikler (örneğin; demans) veya temel bazı moleküllerdeki bozulmalar (örneğin; taupatiler) dikkate alınan faktörleri oluşturur (3).

Nörolojik hastalıklar enfeksiyon, genetik mutasyon, travma, protein kümeleşmeleri gibi

faktörlere ilaveten aynı zamanda merkezi sinir sisteminde doğuştan meydana gelen bir bağışıklık yanıtının kronik aktivasyonu ile ilişkilidir (4). Her ne kadar her nörolojik hastalığın kendine göre spesifik etiyolojisi mevcut ise de genel başlıklar altında toplamak da mümkündür. Endüstrinin ilerlemesi ile fazla gıda toksinlerine maruz kalma (5), fazla doymuş yağ tüketimi, azalmış PUFA tüketimi (6-8), B12, B1, C, D, E vitamini gibi mikronütrientlerin eksiklikleri (24-28), bağırsak mikrobiyotasının bozulması (8,9) ve inflamasyonu (4) gibi sebepleri vardır.

Nörodejeneratif hastalıklar, özellikle yaşlılarda dünya genelinde giderek büyüyen ve yayılan bir mortalite ve morbidite nedenidir (3). Örneğin en yaygın nörodejeneratif hastalıklar arasında yer alan ve demansın bir şekli olan Alzheimer (AD), dünyada yaklaşık 24 milyon kişiyi etkilemekte ve yaş ilerledikçe prevalans oranında ciddi artışların yaşandığı da bilinmektedir (10). AD'nin en sık nedeni ve aynı zamanda karakterize özelliği olduğu için klinik açısından bir göstergesi; beyin dokularındaki nöronların çevresinde bir p-amiloid plak oluşumu ve hiperfosforileye uğrayan tau proteinin polimerizasyonu sonucu nörofibriller yumakların birikimidir (2). Parkinson hastalığı prevalans açısından Alzheimer'dan sonra gelmektedir ve temel histopatolojik özelliği; bazal gangliyonlardan substansiya nigradaki dopaminerjik nöronlarının kaybı ve kayıp yaşanmamış nöronlarda ise sitoplazma içerisinde Lewy cisimciği adı verilen birikimlerin oluşmasıdır. Hastalığın tipik semptomlarını oluşturmada; bradikinezi, rejidite, postüral instabilite ve istirahat tremoruna rastlanmaktadır (1). Bir diğer nörodejeneratif hastalık olan Huntington hastalığı ise, karakteristik olarak striatumdaki GABAenerjik nöronlarda bir kayba yol açar. İstemsiz hareketler, psikiyatrik semptomlar, motor koordinasyonunda yaşanan bozukluklar ve hafıza kaybı hastalığın göstergelerindendir (2).

Beslenme geçmişten günümüze bütün çağlarda insanlık tarihi için oldukça önemli bir husustur. Sağlığı koruma noktasında en önemli etkenler arasında sayılmaktadır. Beslenme alışkanlıklarında yapılmış herhangi bir pozitif değişiklik hem sağlığı koruma noktasında hem de ilerleyen yaşlarda vücudumuzda meydana

gelebilecek kronik hastalıkları önleme noktasında oldukça önemlidir (11). Beslenme tarzımız nörodejeneratif süreci etkilemektedir. Aşırı kısıtlanmış diyet düşük beden kütle indeksi sebebiyle nörodejeneratif süreci arttırmaktadır (12). Aşırı beslenme ise obezitenin neden olduğu metabolik sendromdan kaynaklı yine nörodejeneratif süreci arttırırken (13) özellikle ideal diyet türlerinden biri olan Akdeniz tipi beslenme nöronları korumanın yanı sıra nörodejeneratif süreci de yavaşlatmaktadır. Ve bilişsel gelişime de katkı sağlamaktadır (14). Diyet kompozisyonu açısından yüksek proteinli yahut ketojenik diyetin plazmadaki IGF-1 seviyesini arttırması ve beyindeki IGF-1 reseptör ekspresyonunu uyarması sebebiyle nörolojik hastalıklarda koruyucu etki göstermektedir (15). Yüksek yağlı bir diyet ise merkezi ve periferik sinir sisteminde bazı hastalıklarda enflamasyona sebep olduğu için mutlak olarak kullanılmaz (16). Genellikle yapılan literatür taramalarına göre nörodejeneratif hastalıklar için Akdeniz tipi beslenme modeli daha uygun görülmektedir (17). Polifenoller yüksek antioksidan ve antiinflamatuvar aktivitesi sayesinde nörodejeneratif süreci yavaşlatmaktadır (18). Diyetle zeytinyağı kullanımının da yine β -amiloid klirensini iyileştirerek çeşitli nörodejeneratif hastalıklara karşı koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir (19). Bu çalışmanın amacı nörodejeneratif hastalıklar ve beslenme ile ilişkisini incelemektir.

2. NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE ÖZEL DİYET TÜRLERİ

2.1. Ketojenik Diyet

Ketojenik diyet söz konusu olduğunda akla direkt epilepsi gelmektedir (20-22). Antik çağlardan itibaren dirençli epileptik nöbetleri kontrol etmek için oruç tutma veya su diyeti gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır (23-25). Ve 1920 itibariyle de anti-epileptik ilaçlar bulunana kadar epilepsi için sadece ketojenik diyet kullanılmaya başlanmıştır (23,25). Ketojenik diyetin orucun etkilerini iyi bir şekilde taklit edebileceği düşünülmüştür (23). Ketojenik diyet yüksek yağ, yeterli protein ve düşük karbonhidrat içeriğine sahip bir diyet modelidir (20,23). Bu diyet modeli kalori alımını kısıtlamakla beraber yağ oranını yaklaşık %90'ın üstünde, karbonhidrat oranı ise yaklaşık %5-10 arasında yani 50 g'ın

altında tutulmaktadır (22,24). Şeker kısıtlanmakta ve vitamin, mineral, protein miktarı ihtiyaç kadar alınmaktadır. Ketojenik diyetle tedavi noktasında değinilmesi gereken en önemli noktalardan bazıları β -hidroksibütirik (BHB) asit ve asetonudur (23,25).

Fazla yağ tüketimin bilinen zararlarına rağmen ketojenik diyetin birçok terapötik etkileri olmuştur (24). Kesin olarak tedavi protokolünde yer alan hastalık epilepsi olsa da özellikle Alzheimer, ALS, Parkinson, travmatik beyin

hasarı ve otizm gibi nörolojik bozukluklar başta olmak üzere endokrin bozukluklar, metabolik bozukluklar ve kanserde de klinik kullanımı söz konusudur (20-22).

İçeriğindeki besin öğelerinin miktarına göre çeşitli ketojenik diyet türleri vardır (20). Tablo 2.1.1'de verilen kompozisyonlara göre Klasik ketojenik diyet, Modifiye atkins diyeti, MCT tabanlı ketojenik diyet, Düşük glisemik indeksli ketojenik diyet gibi türleri vardır.

Şekil 2.1.1 Ketojenik diyetin klinik kullanımları (21).

Nörolojik Bozukluklar	Endokrin Bozuklukları	Metabolik Bozukluklar	Diğer
<ul style="list-style-type: none"> •Dirençli epilepsi •Parkinson hastalığı •Alzheimer hastalığı •Amyotrofik Lateral skleroz •Migren baş ağrısı •Narkolepsi •Depresyon •Otizm 	<ul style="list-style-type: none"> •Şeker hastalığı •Obezite •Metabolik sendrom •PCOS •Doğuştan hiperinsülinizm •Alkolden bağımsız karaciğer yağlanması 	<ul style="list-style-type: none"> •Glikoz taşıyıcı tip 1 eksikliği •Piruvat dehidrojenaz kompleksi eksikliği •Fosfofruktokinaz eksikliği 	<ul style="list-style-type: none"> •Travma ve iskemi •Kanser / malignite

Glikoz ve yağ asitleri oksaloasetat olarak bilinen piruvatın öncül maddeleridir (21). Metabolize olurken ikisi de asetil koenzim A'ya (CoA) dönüşür. Düşük karbonhidrat tüketildiğinde glikoliz gerçekleşmediği için Asetil CoA ketogeneze uğramaktadır. Ve ketonlar birikmeye başlar. Özellikle karbonhidat alımı enerjinin %5'ine kadar düştüğünde yağ oksidasyonu başlar (22). Vücutta sentezlenen başlıca keton cisimcikleri β -hidroksibütirat (BHB), asetoasetat ve asetonudur (21). Asetil CoA, tiyolaz enzimi sayesinde asetoasetatı oluşturur. BHB ve aseton da asetoasetatın metabolize olmasıyla oluşmaktadır Aseton daha az bulunurken vücutta daha çok BHB rol oynamaktadır (22). Bu mekanizma özellikle karbonhidrat tüketiminin de az olduğu açlık dönemlerinde aktif olmaktadır

(25). Bu dönemde BHB önemli bir enerji kaynağıdır ve beyin hücreleri BHB'leri yakıt olarak kullanmaktadır. Kalp, kas ve böbrek keton cisimciklerini kolaylıkla kullanabilirken beyin ketonları sadece uzun süreli açlık dönemlerinde ancak kullanabilir (21). Karaciğer ise tiyoforaz enzimi olmadığı için kullanamaz. BHB anti-nöbet, nöroprotektif ve anti-inflamatur aktivite göstererek fayda sağlamaktadır (23). Nöronlarda BHB glikoz ile rekabete girerek glikolitik akıyı inhibe eder. Keton cisimcikleri de ketonları oksidatif metabolizmaya yönlendirip GABA kapasitesini arttırmaktadır. İlave olarak BHB nöronlarda endositoz etkisi ile sinaptik vezikül yenilenmesini destekleyerek antikonvulsan etki göstermektedir.

Tablo 2.1.1 KD türlerinin içerikleri

KD türü	Yağ Oranı (%)	Karbonhidrat Oranı (%)	Protein Oranı (%)
Klasik KD	90	3	7
Modifiye Atkins Diyeti	70	5	25
MCT tabanlı KD	70	20	10
Düşük Glisemik İndeksli tabanlı KD	45	27	28

İnsanlarda keton birikimi birçok faktöre bağlıdır (21). Beden kütle indeksi ve metabolizma hızı bunların başında gelir. Ketojenik diyetle keton konsantrasyonu diyabetik ketoasidoz kadar olmadığı için zararlı değildir. 452 kişilik 5 çalışmayı içeren ve kontrol grubuyla karşılaştırılan bir incelemede ketojenik diyetin nöbetleri azaltma noktasında %50 veya daha fazla azalma gözlemlenmiştir (26). Yapılan bir başka çalışma da 58 kişilik bir grubu incelemektedir ve çalışma sonucunda ketojenik diyetim bilinç ve davranış üzerinde olumlu etkiler gözlemlenmiştir. Nörolojik hastalıklara ilaveten ketojenik diyetin aşırı kilo ve obezite problemi olan bireylerde kilo kontrolü ve glisemik/lipid parametrelerini olumlu anlamda iyileştirmeyi sağladığı görülmüştür (27).

2.2. Akdeniz Tipi Diyet

Akdeniz diyeti, Akdeniz çevresinde yaşayan insanlar tarafından benimsenmiş, geleneksel bir diyettir (28). Milletlere göre farklılıklar gösterse de ve kesin sınırları olan bir diyet olmasa da ana hatlar hepsinde aynıdır. Diyet, en sağlıklı diyetlerden biri olarak kabul edilir ve hastalıklara karşı birçok olumlu etkisinin olduğu kanıtlanmıştır. Karbonhidratların çoğu rafine edilmemiş, kompleks karbonhidratlardan gelir ve ağırlık olarak tahıl, patates, ekmeke, bulgurdan oluşur (29). Meyve ve sebze tüketiminin bolluğu ve önemi Akdeniz diyetini temsil eden ayrıntılar arasındadır. Süt ürünleri orta düzeyde ve alkol tüketimi az bir miktarda ve kırmızı şaraptan alınmaktadır. Beyaz et kırmızı ete göre daha çok tercih edilir ve kırmızı et tüketimi miktarı sınırlı tutulur (28). Besinlerden gelen yağ oranı bakımından, yağın zengin olduğu bir diyettir

fakat yağ içeriği doymuş veya trans yağlardan değil çoğunlukla doymamış yağ asitlerinden oluşur. Zeytinyağı Akdeniz tipi diyeti temsil eden ana unsurudur. Akdeniz diyeti, oksidatif stres hasarını önleme konusunda başarılı bir diyet şeklidir (30). Örneğin zeytinyağının antioksidan içeriği bakımından zenginliği, vücutta reaktif oksijen türlerinin ve lipoperoksidasyonun azalmasına yardımcı olur. Alkol, normalde oksidatif stresi artırıcı bir etki göstermekteyken Akdeniz diyetinde kırmızı şarabın çok sınırlı miktarda tüketiminin vücut için faydalı olduğu düşünülmüştür. Meyve ve sebzelerin bol tüketimi sayesinde içlerindeki antioksidan vitamin ve minerallerden faydalanan hücrelerin oksidatif hasarı yine azalmaktadır. Akdeniz diyetinin nörodejeneratif hastalıklara etkisi konusunda yapılan araştırmalarda, özellikle Alzheimer için, diyetin bilişsel işlevlere etkisi sebebiyle dikkat çekmektedir (31). Örneğin Utahta yapılan bir çalışmada, 11 yıl boyunca izlenen yaşlılarda Akdeniz diyetine uyumun diğer kişilere kıyasla olumlu mental seviyesini belirleyen testlerde daha yüksek sonuca ulaşıldığı gözlemlenmiştir. Yapılmış başka araştırmalarda göz önünde bulundurulduğunda hafıza gücü, beyin çalışma etkisinin artması, görsel yeteneklerde gelişme gibi beyne ve mental sağlığa pozitif etkileri görülmüştür (30). Akdeniz diyetini yaşam tarzı olarak benimsemenin, diyabet, obezite ve hipertansiyon gibi prevalansı çok yüksek olan hastalıklara karşı koruyucu özellik göstereceği bilinmektedir. Diyetin, demans üzerindeki etkisinde, vasküler sağlığa sağladığı katkıların ve antioksidan içeriklerinin zenginliğiyle, anti-enflamatuar ajanlarının sağladığı katkı olduğu düşünülmektedir (31). Çünkü kardiyovasküler

hastalıklar, demans için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İnmeye karşı koruyucu bir etki oluşmakta ve inmenin ardından yaşanabilen nöron kayıpları sonucu ortaya çıkan bilişsel bozukluk riski de dolaylı yoldan düşmektedir. Bir diğer kardiyovasküler hastalık olan kalp yetmezliği durumlarında beynin hacmi azalmaktadır. Bunun yanında kan alımında da azalma yaşanması beyin hücrelerinin hasarı ile sonuçlanır. Bilişsel performans ve Akdeniz diyeti arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, Yunan uyruklu, ortalama yaşları 73 olan 1865 kişi çalışmaya dahil edildi (8). Diyete uyum göstergesi için gıda tüketim sıklığı anketleri yapıldı. Diyetin kendine has özelliklerini içeren gıda tüketim sıklıkları, puan açısından artı olarak değerlendirildi. Aynı zamanda geçmiş öyküleri alındı ve bellek testlerine tabi tutuldular. Aralarından 90 kişiye demans, 223 kişiye ise hafif bilişsel bozukluk tanısı koyuldu. Demans teşhisi konan katılımcıların gıda tüketim sıklığından aldığı puan anlamlı olarak demansı olmayan katılımcılardan daha düşüktü. Bunun yanında, demans riski açısından değerlendirildiğinde, skor puanı en düşük olanlarla en yüksek olanlar arasında %65'lik bir fark olduğu belirtildi. Diyetin parkinson hastalığıyla olan alakasını araştıran bir çalışma da idiopatik parkinsonu olan 80 hasta, ikiye ayrıldı ve 40 kişisi kontrol grubunu oluştururken 40 kişide diyetin uygulanacağı grubu oluşturdu (32). İkinci grup 10 hafta boyunca Akdeniz diyetini temel alan bir beslenme programına tabi tutuldu. Başlangıçta ve sonuç kısmında bilişsel işlevlerin değerlendirilmesi yapılabilmesi için test uygulandı. Çalışmanın sonucunda, Akdeniz diyeti uygulanan grupta diğer gruba kıyasla işlevlerin yürütücülüğü, konsantrasyon, dil, aktif bellek boyutlarının değerlendirmesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Görsel yetenek, yön kabiliyeti gibi durumlarda ise anlamlı olarak bir fark gözlemlenmedi. Parkinsonla ilgili yapılan bir başka çalışmada, hastalıkla alakalı bir dernek tarafından prodromal parkinson olasılığı değerlendirmesi yapıldı (33). Yaşlı yetişkinlere uygulanan ayrıntılı gıda tüketim sıklığı anketi Akdeniz diyetiyle olan uyumuna göre puanlandı. Prodromal belirteçlerin çoğunlukla motor olmayanlarının incelendiği (kabızlık, depresyon, üre) çalışmada, Akdeniz diyetine bağlılıktaki her

artışının anlamlı olarak prodromal parkinson için daha az olasılığı yansıttığı gözlemlendi. En düşük puana sahip katılımcılarla en yüksek puanlı kişiler arasında %21'lik bir risk fark oranına ulaşıldı. Kısacası, Akdeniz diyetinin parkinsona sağladığı etkiler konusunda çok daha fazla araştırmalara ihtiyaç bulunsa da bu örnekler diyetin parkinsonun gelişme riskini ve bozulan bilişsel işlevi olumlu etkileyebileceğini öne sürmektedir. Sonuç olarak, uzun süreçte bakıldığında, toplumların bilişsel komplikasyonlarını azaltmak için ve diğer bazı önemli hastalıklara karşı koruyucu etkisi de bilindiği için, Akdeniz diyetini beslenme yaşam tarzı haline getirmek önerilebilir (30). Aynı zamanda birçok şeyin daha fazla netleşmesi gerekmektedir ve bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3.NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

İnce bağırsaklar, besinlerin vücut tarafından sindirilmesi ve emilmesinde büyük bir rol oynamaktadır (34). Bağırsaklar kendi içerisinde milyarlarca bakteri saklar, yüz milyondan fazla ganglion hücresi mukoza yapısında bulundurur. Ve bağırsıklık hücrelerinin yarısından fazlasını çevresinde barındırır. Bağırsakların içerisinde bulunan bakterilerin oluşturduğu çeşitliliğe mikrobiyota denir (35). Mikrobiyota bağırsakların vücutta gerçekleştirdiği işlevlerin büyük bir kısmında rol oynar ve vücut homeostazının sağlanması için, sağlıklı bir gastrointestinal sistemin devamı için ve hastalıklardan korunma için mikrobiyota sağlığının iyi olması oldukça önem arz etmektedir. Bağırsaklar ve beyin arasındaki ilişki ise araştırmalar yapıldıkça, vücudun işleyişindeki sırlar ortaya çıktıkça değerinin daha iyi anlaşıldığı bir konu olmaktadır. Beyin bağırsak arasındaki bağlantıya, beyin-bağırsak eksenini adı verilmektedir ve bu bağlantı çift yönlü gerçekleşmektedir (36). Sindirim organlarının etrafını sarmalayan ve büyük bir nöron topluluğuna sahip olan, merkezden bağımsız çalışan sisteme enterik sinir sistemi denmektedir ve beyin-bağırsak ekseninin sağlanması için merkezi sinir sistemiyle enterik sinir sistemi birlikte çalışmaktadır. Burada üç yol öne çıkar. Bunlardan birincisi, bağırsaktaki mikrobiyotadan gelen etkiler, enterik sinir sistemine ulaşır ve

vagus siniri aracılığıyla merkezi sinir sistemine ulaştırılır. İkincisi, endokrin ve metabolitler aracılığıyla, dolaşım sistemini kullanarak, bağırsaktan kan-beyin bariyerine geçişler gözlemlenir. Üçüncüsü, bağırsaktaki canlılar mikrobiyal ilişkili moleküler modeller (MAMP'ler) üreterek bağışıklık sistemini etkiler ve bu merkezi sinir sisteminde de bir etkileşmeye neden olur. Bağırsak mikrobiyotası, B ve K vitaminlerinin ve triptofan türevlerinin üretimini sağlar (37). Aynı zamanda bağırsaktaki canlılar kısa zincirli yağ asitlerini (SCFA), karbonhidratları sindirme aşamasında fermantasyon yoluyla açığa çıkartırlar. SCFA'ların en popülerleri, bütirik asit, asetik asit ve propiyonik asittir. SCFA'ların vücutta birçok rolü vardır ve bunlar arasında bağışıklık sistemini düzenleme de yer alır. Bütirik asitin inflamasyonu azalttığı ve propiyonik asitin düzenleyici T hücrelerinin proliferasyonunu artırdığı bilinmektedir (34). Triptofan, serotonin, niasin ve melatonin gibi birçok mikrobiyal metabolitin öncüsüdür. Triptofan metabolizmasıyla alakalı kynurenine yolağı olarak adlandırılan bir yolak vardır. Bu yolağın çok sayıda nöropsikiyatrik bozuklukta işlevini doğru yapmadığı gözlemlenmiştir.

Nörodejeneratif hastalıklarda patogenez kısmında bozukluğa uğradığı görülen mikroglia hücreleri konusunda yine bağırsak mikrobiyotasının etkilerinin olduğu bilinmektedir. Mikroglia hücreleri, bağışıklık hücreleridir ve merkezi sinir sisteminde makrofaj gibi görev yapar (36). Normal bir durumda dinlenme halinde bulunan bu hücreler, beyinde bir hasar, istenmeyen bir durum veya istenmeyen bir nöron bulunduğu anda aktifleşir ve oraya intikal ederler. Mikroglia hücreleri aktifleştğinde birtakım sitokinler salgırlar, nörotransmitterleri kontrol ederler ve bir nöroinflamasyon yanıtı oluştururlar. Yapılan bir çalışmada, farelere uygulanan antibiyotik sonrasında mikrobiyotalarındaki bozulmanın mikroglia hücrelerini etkilediği, fonksiyonunu bozduğu ve immün sistemde zarara yol açtığı görülmüştür. Bu sebeple, bağırsaklardaki canlıların sağlıklı yapısı beyinde makrofaj görevinde olan mikroglia hücrelerinin sağlıklı çalışabilmesi için önem arz etmektedir (34). Aynı zamanda araştırmalar sayesinde görülmüştür ki, bebeğin gelişimi sırasında

mikrobiyotasından gelen sinyaller, merkezi sinir sisteminde mikroglia hücrelerini ve diğer doğal bağışıklık hücrelerini etkilemektedir. Hamilelik sırasında da annenin mikrobiyotasında yaşanan değişiklikler bebeğin fetal beyin gelişiminde etkili olmaktadır. Bir araştırmada, bir yaşındaki çocuklarda mikrobiyota çeşitliliğinin beyindeki bağlantıların işlevselliğiyle alakalı olabileceği ve duygu durum konusunda daha az etkili korku ortaya çıkartacağı savunulmuştur. Zaten, yaşamın ilk yıllarında antibiyotikle tedaviler yüzünden harap olan bağırsaktaki mikroorganizmaların depresyona ve ileri ki yaşlarda davranış bozukluklarına sebebiyet verdiği bilinmektedir. Yani, mikrobiyota sadece gastrointestinal sorunları etkilemeyip, nörodejeneratif hastalıklar ve duygu durum bozukluğu yaşayan kişilerde de etkenler oluşturmakta ve hastalık sürecini etkilemektedir (37). SCFA'ların ne olduğundan bahsetmiştik. SCFA'ların beyne olan etkileri konusunda çeşitli veriler bulunmaktadır. Parkinson ve alzheimer hastalıklarında SCFA'ların önemli derecede düşüşler yaşadığı gözlemlenmiştir. SCFA'lar histon deasetilazın (HDAC) inhibisyonunu sağlama da etkilidir. HDAC enzimlerinin inhibitörleri zaten alzheimer ve bazı psikiyatrik hastalıklarda ilaç olarak kullanılmakta çünkü apoptoz, hücre büyümesi gibi önemli olayların üzerinde bu sayede etki oluşturulabilmektedir (35).

SCFA'lar bunun dışında enteroendokrin sinyallerinin indüksiyonunu, vagus sinirinin aktivasyonunu, antiinflamatuvar yolları oluşturarak beyne etkilemektedir. SCFA'lardan biri olan bütirat, fareler üzerinde yapılan bir çalışmada çok yüksek dozlarda uygulandığında, öğrenme kabiliyeti ve hafıza da güçlenmeyi sağladığı gibi depresif davranışları da azalttı. Bunların yanında bütirat bağırsak geçirgenliğindeki dengesizliği iyileştirme yönünde de etkili olmaktadır. Zonulin ve okludin epitel dokuda sıkı bağlantıları sağlayan proteinlerdir (36). Bütirat bu proteinlerin miktarını artırarak bağırsak epitel dokusunun sağlamlaşmasında etkili olabilir ve kan beyin bariyeri (KBB) geçirgenliğinin arttığı durumlarda bütirat bunu azaltıcı yönde hareket edebilir. SCFA'lar dolaşım sistemini kullanarak KBB'den geçiş yapabilmekte ve mikroglia hücrelerini etkileyebilmektedir. SCFA'lar

nöronları koruma üzerine hareket ederek duruma göre mikroglia aktivasyonunu azaltabilmektedir.

Alzheimer hastalığında temel patofizyolojik belirti olarak kabul edilen beyin dokularında nörofibril yumakları halinde biriken amiloid beta (A β) proteindir (35). Son zamanlarda beyin bağırsak ilişkisinde bağırsakların, alzheimer da A β 'nin birikiminde etkili olabileceği gerçeği farkedilmiştir. Beyin ya da bağırsakta bir sorun olduğunda çift yönlü iletişim sayesinde birbirlerini nöroinflamasyon ortaya çıkarma da etkileyebilmektedirler.

Bağırsaktaki mikroorganizmaların oluşturduğu lipopolisakkaritler (LPS) eğer bağırsak epitel geçirgenliğinde bir gevşeme yaşanırsa kana geçebilirler ve bir inflamasyon oluşmasına sebebiyet verirler (34). Örneğin *P.gingivalis* bakterisinin salgıladığı LPS olan gingipainler nörotoksik etki oluşturmaktadır ve ilginç bir şekilde alzheimer hastalarında beyinde tanımlanmıştır (35). Ve fareler üzerinde yapılan çalışma da gingipaine kronik olarak maruz kalmanın, A β birikimini desteklediği ve hafızayı kötü etkilediği görülmüştür. Ayrıca, bağırsaktan salgılanan amiloidlerin bağırsıklıkta bir tetiklemeye yol açtığı, bir inflamasyon oluşturduğu ve nöronların yanlış katlanmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Kısacası, kan beyin bariyerindeki ve bağırsak geçirgenliğindeki bozulmaların sonucunda, amiloidlerin ve LPS gibi ürünlerin beyne taşınması ve beyinde mikroglia hücrelerinin işlevini de etkileyerek yol açtığı nöroinflamasyonla alzheimer hastalığında önemli bir sorun oluşturmaktadır. Parkinson hastalığında ise, gastrointestinal sorunlar büyük oranda görülür ve hastaları süreç boyunca olumsuz etkiler (38). Özellikle kabızlık, bulantı, disfaji en yaygın olanlarıdır. Parkinson hastalarında *Helicobakter pylori*'nin oluşturduğu mide enfeksiyonuna da sıklıkla rastlanmaktadır. Kabızlık, hastalığın ortaya çıkmasından çok önce yaşanmaya başlar ve bu sebeple ilk semptomlar arasında yer alır. Parkinsonun patofizyolojisinde beyinde alfa sinüklein proteininin birikmesinin ana bir gösterge olduğu söylenmişti (36). Alfa sinüklein konusunda, enterik sinir sisteminde, koku alma ampullerinden rektal uca kadar hem submukozal hem de mukozal sinir çevresinde dağılım gösterdiği söylenmektedir. Alfa sinüklein'in ilk başta enterik sinir sisteminde

birikim göstermeye başladığı ve sonrasında beyne yayıldığını savunan görüşler vardır (38). Aynı alzheimer da olduğu gibi, bağırsak geçirgenliğinin bozulması, bağırsaktaki bakteriler tarafından kana inflamasyon oluşturacak maddelerin geçmesine neden olur. Beyinde oksidatif stres açığa çıkar ve bu da alfasinükleinopatiye yol açabilir. Aynı zamanda bağırsaktan yayılan LPS'lerin yüksek seviyesi kan beyin bariyerini de bozarak nöron hasarına yine sebebiyet verebilir. Klinik çalışmalarda görülmüştür ki, parkinson hastalarında daha farklı bir mikrobiyota vardır (39). Dışkı örnekleri incelendiğinde, *Prevotellaceae* bakteri ailesinin bağırsakta azaldığı gözlemlendi. Bu bakteriler, SCFA'ların üretiminde ve bağırsağın mukozal yapısı için müsin üretiminde yer aldığından dolayı, miktarının azalması, endotoksinlere maruziyet ve azalmış müsin üretimi ile bağırsak geçirgenliğinin dengesizleşmesidir. Parkinson hastalarında SCFA'ların miktarında da bir azalma görüldüğü kanıtlanmıştır ve parkinson hastasındaki kişilerden alınan dışkının genetik olarak hastalığa yatkın farelere nakledildiğinde hastalık sürecinin hızlandığı gözlemlenmiştir. Bu da parkinson hastasındaki mikrobiyotanın hastalığın ilerlemesinde rol aldığını düşündürmektedir. MS hastası olan kişilerle sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında dışkılarında daha düşük miktarda propiyonat, asetat ve bütirat seviyelerine rastlanmıştır (37). Önemli ölçüde azalmış olan bu SCFA'lar tek tek veya birlikte takviye olarak verildiğinde MS de hastalığı oluşturan demiyelinizasyon hasarını azalttı görülmüştür. Aynı zamanda günlük olarak propiyonat takviyesi için, takviye alan hastalar ve almayan hastalar karşılaştırıldığında propiyonatin beyin atrofisini azalttığı görülmüştür (40). Merkezi sinir sisteminde miyelin kılıfların lipit yapısını oluşturmaktan sorumlu olan oligodendrositler için, yağ asitlerinin fayda sağladığı düşünülmektedir (37). Örneğin, asetat takviyesi yapılmış farelerde omuriliklerinde lipit içeriğinin ve miyelinin tutulumu gözlemlenmiştir. Epilepsi hastalığı içinde, mikrobiyotanın hastalık üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir (41). Mikrobiyotanın, epilepsi de yaşanan nöbetlere yatkınlığı etkilediği öne sürülmüştür. Yapılan bir çalışmada, 22 yaşında olan ve 17 yıldır nöbetleri

devam eden bir hastaya dışkı mikrobiyota nakli yapıldı (42). Buradaki amaç, hastada bulunan crohn hastalığını tedavi etmektir. 20 aylık bir süreç boyunca izlenen hasta da nakil sonucu olarak görüldü ki; hasta epilepsi ilaçlarını bırakmış olmasına rağmen nöbet geçirmemektedir. Bu vaka raporu, epilepsiyle mikrobiyota arasındaki bağlantı ihtimallerini daha da güçlendirdi. Nörodejeneratif hastalıklarla mikrobiyota arasındaki sonucu etkileyici olan bu araştırmalardan yola çıkınca, sağlıklı bir mikrobiyota için sağlıklı bir diyetten önem arz etmektedir (43). Basit karbonhidratların ve doymuş yağ asitlerinin tüketimindeki aşırı artış, taze sebze ve meyvelerin ise az miktarda tüketilmesi sadece bağırsak sağlığında değil vücutta açığa çıkarttıkları inflamasyon ve inflamatuvar süreçler sebebiyle beyni de etkilediği bilinmektedir. Yapılan bir çalışma da ruhsal davranış bozukluğu görülen kişilerin daha yüksek kalori ve sodyum tüketimi içerisinde oldukları görülmüştür. İşlenmiş gıdalar ve yüksek yağlı ya da yüksek karbonhidratlı besinler bilişsel işlevde azalmaya ilişkilendirilmektedir. Örneğin hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, yüksek yağlı beslenmenin mikrogliya hücrelerinin işlevinde olumsuz etki gösterdiği ve nöroinflamasyona yol açtığı gözlemlenmektedir. Alzheimer hastalığında progresif süreci kötüleştirirler. Santral sinir sisteminin denge yapısı bozulur ve nörotransmitterlerin üretimi de etkilenir. Bozulmuş mikrobiyotayı sağlıklı bir hale getirme konusunda, fekal mikrobiyal transplantasyon (FMT) gelecek vadeden ve çokça yararı görülen bir tedavi seçeneğidir (34). Buradaki amaç sağlıklı bir insandan bağırsak rahatsızlığına sahip olan kişiye bir dışkı nakli yapılması ve yeni bir bağırsak mikrobiyotası oluşturmaktır. Bu işlevin sonucunda bağırsak hasarının kaybolduğu gözlenen vakalardan yola çıkarak, nörodejeneratif hastalığı olan kişilerde de açığa çıkan bağırsak sorunları için bir tedavi seçeneği olabilir. Mikrobiyotaya sağlıklı etkilerinden dolayı prebiyotikler ve probiyotikler hastalığın oluşumundan önce risk faktörlerine karşı koruma sağlayabilir. Aynı zamanda, beslenme, mikrobiyotanın üzerinde etki oluşturabilen en önemli faktörlerden biridir ve son yıllarda yapılan araştırmalarda görülmektedir ki sağlıklı bir beyin, sağlıklı bir

de bağırsak rahatsızlıklarında kullanılan desteklerden biri olmaktadır. Probiyotikler daha güçlü bir bağışıklık sistemi olmasını da sağlamaktadır (38). Probiyotik desteklerinde genel olarak kullanılan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* aileleri bağırsak epitel bütünlüğünü sağlamlaştırır, mukoza yapısını güçlendirir ve patojenik bakteri yayılımını engeller. Aynı zamanda probiyotikler davranış bozukluklarını iyileştirme yönünden de olumlu sonuçlar göstermişlerdir. Levodopanin daha iyi adsorpsiyonu probiyotiklerin uygulanmasıyla parkinson hastalarında gözlemlenen bir durum olmuştur. Prebiyotikler ise, yaygın olarak galakto-oligosakkaritlerden(GOS) ve frukto-oligosakkaritlerden(FOS) oluşmaktadır. Bunlar yukarıda da bahsedildiği gibi, sindirilmeyip bağırsaktaki canlılar tarafından fermente edilen besin öğeleridir (39). Bu sayede bakterilerin ürettiği SCFA miktarlarını artırır ve epitel dokuyu koruyup sağlamlaştırma da dolaylı yoldan etken olurlar. Bunlardan yola çıkarak, prebiyotikler ve probiyotikler bağırsak sağlığı için önemli desteklerdir ve nörodejeneratif hastalıklarda ortaya çıkan bağırsak sorunlarını hafifletmede ve önlemede katkı sağlayabilirler.

SONUÇ

Nörodejeneratif hastalıkların neredeyse hepsindeki temel sorun; beyinde nöron kaybı görülmesi veya hücre işlev gücünün azalması, vücut homeostazının bozulması, bazı maddelerin santral sinir sisteminde birikimi ve oksidatif strese maruz kalmadır. Nörodejeneratif hastalıkların ortak noktalarından biri de progresif olmalarıdır ve henüz hastalığı yok edecek ve kişileri tamamen iyileştirecek bir tedavi yolu bulunmamıştır. ALS, MS gibi şiddetli biçimde ve hızla ilerleyen hastalıklar olduğu gibi huntington gibi zamana yayılarak adım adım ağırlaşan semptomlara sahip hastalık türleri de vardır. Sağlıklı ve doğru beslenme, bu hastalıkların semptomlarını hafifletebilir, hastalığın ilerleme sürecini yavaşlatabilir ve

bağırsak yapısından geçer. Bağırsak sisteminin bozulduğu yerde, beyin de bir bozulma sürecinin içerisine girer. Nörodejeneratif bir hastalığı olan kişilerin çoğunda, metabolizmanın bozulmasıyla enerji harcamasında artış görülmesinin yanı sıra, gıda alımında da azalmaların görülmesi kişide

ciddi kilo kayıplarına yol açar. Bu kayıplar ilerledikçe ciddileşir ve hastalığın progresif sürecini de hızlandırarak semptomlarını şiddetlendirir. Bunlar sebebiyle, nörodejeneratif hastaların yeterli enerji ve beslenme biçimlerinin bırakılması oldukça önemlidir. Beslenmenin ve bazı spesifik besinlerin bu hastalıklar üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi, daha iyi bir tedavi sürecini de

ihtiyaçlarının karşılanması, kilo kayıplarının önüne geçilmesi, nöroprotektif ve antioksidan özellik gösteren gıdaların tüketiminin artması ve sağlıklı beslenmeyi de beraberinde getireceği için beslenme konusu nörodejeneratif beraberinde getireceğinden, bunu önlemek için beslenme konusu, nörodejeneratif hastalıklarla alakalı araştırmalarda çok daha fazla yer edinmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tomruk C, Şirin C, Buhur A, Kılıç K, Öykü Çetin, E, Erbaş O, Uyanıkgil Y. Nörodejeneratif hastalıklarda mahşerin 4 atlısı Alzheimer, Parkinson, Huntington ve amiyotrofik lateral skleroz: Klinik tanımlama ve deneysel modeller. İstanbul Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi 2018; 4 (1): 37-43.
2. Fu H, Hardy J, Duff KE. Selective vulnerability in neuro degenerative diseases. Nature neuroscience. 2018; 21(10): 1350–1358.
3. Dugger BN, Dickson DW. Pathology of Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harbor perspectives in biology 2017; 9(7).
4. Stephenson J, Nutma E, Van der Valk P, Amor S. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases. Immunology 2018;154(2):204–219.
5. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. The New England journal of medicine 2018;378(2):169–180
6. Öztürk GB, Karan MA. Alzheimer hastalığının fizyopatolojisi. Klinik Gelişim 2009;22:32-46.
7. Abate G, Marziano M, Rungratanawanich W, Memo M, Uberti D. Nutrition and AGE-ing: Focusing on Alzheimer's Disease. Oxidative medicine and cellular longevity 2017;7039816.
8. Riccio P, Rossano R. Nutrition facts in multiple sclerosis. ASN neuro. 2015; 7(1):1759091414568185.
9. Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic Diet and Epilepsy. Nutrients 2019;11(10):2510.
10. Erkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. Cold Spring Harbor perspectives in biology 2018;10(4).
11. Biesalski HK, Grimm P. Pocket Atlas of Nutrition. 3rd edition. Thieme 2015.
12. Hanson Laura C, Ersek M, Lin FC, Carey TS. Outcomes of Feeding Problems in Advanced Dementia in a Nursing Home Population. Journal of the American Geriatrics Society 2013;61(10):1692-1697.
13. Joo SH, Yun SH, Kang DW, Hahn CT, Lim HK, Lee, CU. Body Mass Index in Mild Cognitive Impairment According to Age, Sex, Cognitive Intervention, and Hypertension and Risk of Progression to Alzheimer's Disease. Frontiers in psychiatry 2018;9:142.
14. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Kosmidis MH, Dardiotis E, Hadjigeorgiou GM, Sakka P, Arampatzi X, Bougea A, Labropoulos I, Scarmeas N. Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet. PloS one 2017;12(8):e0182048.
15. Simpson SJ, Raubenheimer D. Obesity: the protein leverage hypothesis. Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity 2005;6(2):133–142.
16. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. Cold Spring Harb Perspect Med 2012; 2(8).
17. McGrattan AM, McGuinness B, McKinley MC, Kee F, Passmore P, Woodside JV, McEvoy CT. Diet and Inflammation in Cognitive Ageing and Alzheimer's Disease. Curr Nutr Rep 2019;8:53–65.
18. Garro-Aguilar Y, Cayssials V, Achaintre D, et al. Correlations between urinary

- concentrations and dietary intakes of flavonols in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Nutr* 2020;59:1481–1492.
19. Hubbard BP, Sinclair DA. Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends in pharmacological sciences* 2014;35(3):146–154.
 20. Goswami JN, Sharma S. Current Perspectives On The Role Of The Ketogenic Diet In Epilepsy Management. *Neuropsychiatric disease and treatment* 2019;15:3273–3285.
 21. Gupta L, Khandelwal D, Kalra S, Gupta P, Dutta D, Aggarwal S. Ketogenic diet in endocrine disorders: Current perspectives. *Journal of postgraduate medicine* 2017; 63(4):242–251.
 22. Paoli A, Mancin L, Bianco A, Thomas E, Mota JF, Piccini F. Ketogenic Diet and Microbiota: Friends or Enemies?. *Genes* 2019;10(7):534.
 23. Boison D. New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Current opinion in neurology* 2017;30(2):187–192.
 24. Fan Y, Wang H, Liu X, Zhang J, Liu G. Crosstalk between the Ketogenic Diet and Epilepsy: From the Perspective of Gut Microbiota. *Mediators of inflammation* 2019; 8373060
 25. Wells J, Swaminathan A, Paseka J, Hanson C. Efficacy and Safety of a Ketogenic Diet in Children and Adolescents with Refractory Epilepsy-A Review. *Nutrients* 2020;12(6):1809.
 26. Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;11(11): CD001903.
 27. Choi YJ, Jeon SM, Shin S. Impact of a Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients with Obesity or Overweight and with or without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients* 2020;12(7): 2005.
 28. Aridi YS, Walker JL, Wright O. The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients* 2017;9(7):674.
 29. Petersson SD, Philippou E. Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* 2016;7(5):889–904.
 30. Miranda A, Gómez-Gaete C, Mennickent S. Dieta mediterránea y sus efectos benéficos en la prevención de la enfermedad de Alzheimer [Role of Mediterranean diet on the prevention of Alzheimer disease]. *Revista medica de Chile* 2017;145(4):501–507.
 31. Gardener H, Caunca MR. Mediterranean Diet in Preventing Neurodegenerative Diseases. *Current nutrition reports* 2018;7(1):10–20.
 32. Paknahad Z, Sheklabadi E, Derakhshan Y, Bagherniya M, Chitsaz A. The effect of the Mediterranean diet on cognitive function in patients with Parkinson's disease: A randomized clinical controlled trial. *Complementary therapies in medicine* 2020;50:102366.
 33. Maraki MI, Yannakoulia M, Stamelou M, Stefanis L, Xiromerisiou G, Kosmidis MH, et al. Mediterranean diet adherence is related to reduced probability of prodromal Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2016;34(1):48–57.
 34. Chen Z, Maqbool J, Sajid F, Hussain G, Sun T. Human gut microbiota and its association with pathogenesis and treatments of neurodegenerative diseases. *Microbial Pathogenesis* 2021.
 35. Doifode T, Giridharan VV, Generoso JS, Bhatti G, Collodel A. et al. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology. *Pharmacological research* 2021;164:105314.
 36. Rani L, Mondal CA. Unravelling the role of gut microbiota in Parkinson disease's progression: Pathogenic and therapeutic implications. *Neuroscience Research* 2021;1-13.

37. Fettig NM, Osborne LC. Direct and indirect effects of microbiota-derived metabolites on neuroinflammation in multiple sclerosis. *Microbes and infection* 2021;104814.
38. Sharma S, Awasthi A, Singh S. Altered gut microbiota and intestinal permeability in Parkinson's disease: Pathological highlight to management. *Neuroscience letters* 2019;712:134516.46.
39. Caputi V, Giron MC. Microbiome-Gut-Brain Axis and Toll-Like Receptors in Parkinson's Disease. *International journal of molecular sciences* 2018;19(6):1689.
40. Duscha A, Gisevius B, Hirschberg S, Yissachar N, Stangl GI, Eilers E. et al. Propionic Acid Shapes the Multiple Sclerosis Disease Course by an Immunomodulatory Mechanism. *Cell* 2020;180(6):1067–1080.
41. Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. *EBioMedicine* 2019; 44:741–746.
42. He Z, Cui BT, Zhang T, Li P, Long CY, Ji GZ, Zhang FM. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World journal of gastroenterology* 2017;23(19):3565–3568.
43. Martínez Leo EE, Segura Campos MR. Effect of ultra-processed diet on gut microbiota and thus its role in neurodegenerative diseases. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 2020;71:110609.