



İnsomnia ve Bağırsak Mikrobiyotası

Insomnia and Gut Microbiota

✉ Nazime Mercan Doğan, ✉ Naime Nur Bozbeyoğlu Kart*

Pamukkale Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Denizli, Türkiye

*Pamukkale Üniversitesi Tavas Meslek Yüksekokulu, Bitkisel ve Hayvansal Üretim Bölümü, Denizli, Türkiye

Öz

Bağırsak mikrobiyotası, çeşitli biyokimyasal yeteneklere sahip çoğunluğu yararlı olan patojen ya da fırsatçı patojen mikroorganizmalardan oluşan zenginleştirilmiş bir topluluktur. İnsan bağırsak mikrobiyotası, bağırsak bütünlüğünü güçlendirme, patojenlere karşı koruma, gıdaların parçalanması, enerji elde edilmesi ve konakçı bağışıklığının sağlanması gibi birçok işleve sahiptir. Mikrobiyotanın çok sayıda bağırsak ve bağırsak dışı hastalığıdaki rolü giderek daha anlaşılır hale gelmiştir. Çünkü bağırsak mikrobiyotasındaki mikrobiyal bileşimin değişmesi sonucu bağırsak bütünlüğü ve konakçı sağlığı arasındaki ilişkinin bozulmasıyla nörolojik birçok mekanizma aksar. Çok sayıda faktörün karmaşık etkileşiminin sonucu olan insomnia, kişilerde yaşam kalitesini azaltan ve depresyondan kalp krizine kadar birçok ciddi hastalığa yol açan önemli bir hastalıktır. Günümüzde insomnianın iyileştirilmesi ya da hastalık belirtilerinin hafifletilmesi için bağırsak mikrobiyotasının hassas dengesinin korunmasının önemi giderek belirgin hale gelmiştir. Bağırsak mikrobiyotasındaki bu denge üzerinde pek çok faktörün (beslenme, genetik, yaş, stres, immünolojik gradyanlar, kimyasal maddeler, yaşam tarzı, hastalıklar, çevre vb.) etkisi vardır. Özellikle insomnia hastalarında bağırsak epitelinin geçirgenliğinin değişmesiyle birlikte mikrobiyotadaki türlerin sayısı ve dağılımı ile bu mikroorganizmaların ürettikleri sekonder metabolitlerin (örneğin; gama-aminobütirik asit, serotonin vb. nörotransmitterler) dengesi bozulur. Nitekim bu durumdaki hasta kişiler ile sağlıklı kişilerin bağırsak mikrobiyotalarının kompozisyonundaki farklılıklar, sağlıklı bir yaşam için bağırsak mikrobiyotasının önemini kanıtlar niteliktedir. Şu anda, uykusuzluğun tedavisi için geleneksel akupunktur uygulamalarının yanısıra probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik diyet karışımları önerilmekte ve bu tür tedavi yaklaşımlarının bağırsak mikrobiyotasının modüle edilmesindeki etkinliği ile ilgili çok sayıda bilimsel kanıtlar da mevcuttur. Bu derlemeyle, bağırsak mikrobiyotasının insomnia ile yakın ilişkisi bilimsel literatürle açıklanarak, insomnia ile mücadelede mikrobiyom-bağırsak-beyin eksenindeki bağırsak mikrobiyotasının öneminin anlaşılmasına katkı sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bağırsak, mikrobiyota, insomnia

Abstract

The gut microbiota are a rich community containing beneficial, pathogenic, or opportunistic pathogenic microorganisms with diverse biochemical abilities. It has many functions such as strengthening gut integrity, protecting against pathogens, obtaining energy, and modulating host immunity. If the composition of the gut microbiota is changed, the relationship between gut integrity and host health is damaged and many neurological mechanisms are disrupted. Insomnia is an important disease that reduces the quality of life and causes many serious diseases from depression to heart attack. Today, the importance of maintaining the delicate balance of gut microbiota has become increasingly evident in order to improve insomnia or alleviate the symptoms of illness. Many factors (nutrition, genetics, age, stress, immunologic gradients, diseases, environment, etc.) affect this balance. In particular, the number and distribution of species in the gut microbiota and the balance of their secondary metabolites are altered with changes in the permeability of the intestinal epithelium in patients with insomnia. The differences in the composition of gut microbiota of patients and healthy people prove the importance of microbiota. Currently, traditional acupuncture applications, probiotic, prebiotic, and symbiotic diets are recommended for the treatment of insomnia, and there is a lot of scientific evidence about the effectiveness of these strategies in regulating gut microbiota. In this review, the close relationship between gut microbiota and insomnia has been explained in the scientific literature. In addition, it contributes to the understanding of microbiota importance in the microbiome-gut-brain axis.

Keywords: Gut, microbiota, insomnia

Giriş

Insomnia, ağırlıklı olarak uykuya başlama veya sürdürme güçlüğü, düşük uyku kalitesi ve gündüz işleyişinde bozulma olarak tanımlanan en yaygın uyku hastalığıdır.¹ Uzun uyku

gecikmesi, sık gece uyanmaları veya uyku periyodunda uzun uyanıklık süreleri ve sık sık geçici uyanmalar da hasta şikayetleri arasında yer alır.² Genellikle depresyonla ilişkilendirilen insomnia, hastalarda bağışıklığın azalmasına yol açabilir; obezite, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir.³⁻⁵ Mekanizma

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Prof. Dr. Nazime Mercan Doğan, Pamukkale Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Denizli, Türkiye

Tel.: +90 258 296 36 72 E-posta: nmercant@pau.edu.tr ORCID-ID: orcid.org/0000-0001-8590-8381

Geliş Tarihi/Received: 26.02.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 29.05.2023



©Telif Hakkı 2024 Yazar. Türk Uyku Tıbbi Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmaktadır.
Creative Commons Atf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmaktadır.

tam olarak bilinmemekle birlikte, insomnia ve bu bozukluklar arasında genellikle çift yönlü bir ilişki vardır. Fizyolojik, bilişsel ve kortikal uyarılmalar, epigenetik mekanizmalar, duygusal faktörler, yaş ve cinsiyet hastalığın gelişiminde rol oynayabilir.⁶⁻¹¹ Nörolojik ve psikolojik yaklaşımlarla açıklanmaya çalışılan insomnia hastalığında, aşırı uyarılma, bireyleri insomnia gelişmesine karşı savunmasız hale getirmekte, stresli yaşam gibi faktörler de gerçek tetikleyiciler olarak rol oynamaktadır.¹ Fiziksel ve ruh sağlığını bozmasının yanı sıra küresel yükü de oldukça fazla olan bir hastalıktır.

Bilindiği gibi sirkadiyen ritim, yirmi dört saatlik bir uyku-uyanıklık döngüsünde kalmayı sağlar ve bu ritim, beyin tarafından programlanır.¹² Sirkadiyen ritim, fizyolojik sistemle birlikte bağırsak mikrobiyomunu da etkiler.¹³ İnsanlardaki döngüsel yeme aktiviteleri ve sirkadiyen ritimlerin etkileri nedeniyle bakteri türleri gün boyunca değişir.¹³ Eğer sirkadiyen ritim, akut veya kronik olarak bozulursa, hastalık ve patolojiler gelişebilir.¹² Üstelik bağırsak mikrobiyotası da aynı konak organizma gibi hem yapısında hem de fonksiyonel aktivitesinde sirkadiyen ritimler sergilemektedir.¹⁴ Bilim insanları beyin-mikrobiyom arasındaki bağlantıları çözmeye başladıkça, bağırsak florası ile insomnia gibi uyku hastalıkları arasındaki ilişkiyi de anlamaya çalışmaktadırlar. Örneğin; kronik insomnia hastalarında kardiyometabolik hastalık riskinde bağırsak mikrobiyotasının rolü belirsiz olmakla birlikte, *Ruminococcaceae* UCG-002 ve *Ruminococcaceae* UCG-003 üyeleri, kronik insomnia ve kardiyometabolik sağlık arasında pozitif ilişkiye aracılık eden ana cinslerdir.¹⁵

Bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal sistemde yaşayan trilyonlarca mikroorganizmadan oluşan karmaşık bir topluluktur. Sindirimi iyileştirmek, bağırsak epitelini beslemek ve patojenlerin gelişimini baskılamak gibi önemli biyolojik etkileri vardır. Mikrobiyota ile ilgili artan bilimsel çalışmalar, onların biyolojik çeşitliliğini, konak ve diğer organizmalarla olan karmaşık etkileşimini ve sağlığa olan katkılarını anlamamıza yardımcı olmaktadır. Çünkü bağırsak mikrobiyotası-konak ilişkisi sadece kommensal değil aynı zaman da simbiyotik ve parazitlik olarak da gelişir. Yaş, beslenme, yaşam tarzı, cinsiyet, hormonal değişiklikler ve genetik gibi çok sayıda faktör, mikroorganizmaların insan vücudunda deri, mukoza, bağırsak, solunum veya ürogenital sistemde kolonizasyonunu etkiler. Bağırsak mikrobiyotasında sadece yararlı mikroorganizmalar bulunmaz aynı zamanda patojen ve fırsatçı mikroorganizmalar da vardır. Bu yapıyı oluşturan mikroorganizmalar ve onların metabolik ürünleri, insan vücudundaki hemen hemen her sistem ile çok yönlü iletişime girerek beyin fonksiyonunu etkiler. Bağırsak mikrobiyotası ve biyomoleküllerdeki değişiklikler, çeşitli nöropsikiyatrik durumlara yol açabilir. Örneğin amonyak, öncelikle bağırsakta üretilen ve karaciğerde detoksifiye edilen nörotoksik bir maddedir ve amonyak seviyesindeki toksik artışlar, potansiyel olarak yaşamı tehdit eder.¹⁶ Amonyak üretme yeteneği olan *Streptococcus intermedius* ve *Staphylococcus aureus*, beyin apselerinde yaygın olarak bulunan patojen bakterilerdir.¹⁷ Benzer şekilde, triptofan ve fenilalanin katabolizmasından kaynaklanan fenol ve indol türevleri olan bakteriyel orijinli metabolitler (p-kresol sülfat, indoksil sülfat ve N-fenilasetilglutamin) bağırsak-beyin iletişimine aracılık edebilen ve multiple sklerozda (MS) nörotoksisteye

neden olabilen metabolitlerdir.¹⁸ Patojen bakteriler tarafından üretilen bazı toksinler (clostridial nörotoksiner) de, nörolojik etkilere yol açabilir veya enterotoksiner, afferent nöronları uyararak veya enterokromaffin hücrelerden nörotransmitter salınımını indükleyerek enterik sinir sistemi ile etkileşime girer, ishal ya da bağırsak iltihabına neden olur. Bazı toksinler ise kan-beyin bariyerini geçebilir ve doğrudan nöronlara etki edebilir.¹⁹ Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu, yapısı, mikrobiyal metabolizma ve sağlık, birbiriyle sıkı ilişki halindedir. Örneğin; Avrupalı ve Afrika-Burkina Faso'daki çocukların dışkı mikrobiyotaları karşılaştırılmış; vejetaryen beslenme tipi (az yağlı, düşük hayvansal protein, bol nişasta, bitki polisakkaritleri ve lif) ile beslenen Afrikalı çocuklarla Batı diyetiyle (hayvansal protein, şeker, nişasta ve bol yağ, az lif) beslenen çocuklar arasında bağırsak mikrobiyotasında önemli farklılıklar olduğu bulunmuştur. Afrikalı çocuklarda *Enterobacteriaceae* (*Shigella* ve *Escherichia*) üyelerinin önemli ölçüde az olduğu ve bağırsak mikrobiyotasının, polisakkarit bakımından zengin diyetle birlikte evrimleştiği, liflerden enerji alımını en üst düzeye çıkardığı ve bu beslenme tipinin Afrikalı çocukları iltihaplardan ve enfeksiyöz olmayan kolon hastalıklarından koruduğu rapor edilmiştir.²⁰ Batı tarzı diyetler, bağırsak mikrobiyom yapısını derinden etkiler ve konak bağırsıklığı üzerinde olumsuz etki yapar.²¹ Örneğin, doymuş yağ oranı yüksek bir diyet ile beslenme sonrası, ikincil bir safra asidi olan taurokolik asit düzeyi artmış ve bu da patobiyot *Bilophila wadsworthia*'nın yayılmasını teşvik etmiştir. Patobiyot *B. wadsworthia*, Th1 tipi bağırsak tepkisine yol açmıştır, bunun karşılığında da IL-10/-farelerde kolite duyarlılık artmıştır.²² Insomnia hastalığı mı mikrobiyotayı bozuyor, bozulan mikrobiyota mı hastalığa yol açıyor; bilim insanlarının üzerinde durduğu önemli konulardandır. Derlemedeki ana amaç, insomnia-mikrobiyota arasındaki ilişkiyi mevcut literatür bilgilerine göre okuyuculara sunmaktır. Ayrıca insomnia tedavisinde alternatif ve tamamlayıcı yöntemler olarak değerlendirilen akupunktur, probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik kullanımı hakkında da bilgiler verilmiştir.

Mikrobiyota-Bağırsak-Beyin Etkileşimi

Bağırsaktaki mikrobiyota, bağırsak-beyin ekseninde immünoregülatör yol, nöroendokrin yol ve vagus sinir yolu ile beyin fonksiyonunu etkiler ve bu etkileşimlerin tümü iki yönlüdür.²³⁻²⁷ İmmünoregülatör yolda, bağırsaktaki mikroorganizmalar sitokinler, sitokinetik reaksiyon faktörü, prostaglandin E2 düzeylerini etkileyecek şekilde immün hücrelerle etkileşime girer.²⁸ Nöroendokrin yolda, bağırsak mikrobiyomu, triptofan ve serotonin gibi nörotransmitterlerin salgılanmasını düzenleyerek hipotalamik-hipofiz adrenal eksenini ve merkezi sinir sistemini etkileyebilir.²⁹ Vagus sinir yolunda ise mikrobiyota-enterik sinir sistemi-vagus-beyin arasında iki yönlü bilgi akışı, sinaptik bağlantılarla gerçekleşir.³⁰ Örneğin, bağırsak mikrobiyotası tarafından triptofandan üretilen indol, nörojenezi ve beyin fonksiyonunu etkiler.³¹ Benzer şekilde komensal flora tarafından üretilen triptofan metabolitleri, büyüme faktörü alfa ve vasküler endotelial büyüme faktörü B üretimini düzenleyerek merkezi sinir sistemi iltihaplanmasını ve nörodejenerasyonu sınırlar.³² Bağırsak mikrobiyotasında bulunan *Actinobacteria*, *Firmicutes*,

Bacteroidetes, *Proteobacteria* ve *Fusobacteria* üyelerindeki zengin triptofan metabolizma izyolunun varlığı, triptofanın bağırsakta bakteriler tarafından metabolize potansiyelinin yüksek olduğunu düşündürmektedir.³³ *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Escherichia coli* ve *Klebsiella*'ya ait birçok tür, triptofan sentetazı eksprese ederek serotonin üretebilmekte³⁴ ki serotonin, nöral aktivitelere ve sosyal davranışlarda önemli rolleri olan bir nörotransmitterdir.³⁵

Hem bağırsak hem de periferik sağlığı etkileyen vitaminler, kısa zincirli yağ asitleri, bakteriyosinler vb. metabolitler, bağırsak-beyin eksenini boyunca merkezi ve enterik sinir sisteminde işlevseldir. Beyin-bağırsak mikrobiyotasının endokrin, immün ve metabolik yollarla merkezi-enterik sinir sistemi boyunca çift yönlü olan iletişimi, merkezi sinir sistemi fizyolojisini ve nörokimyası ve buna bağlı olarak da davranış, ruh hali, anksiyete ve depresyonu etkileyebilir.^{23,36,37} Bağırsak mikrobiyotası, bağırsak epitelinin bütünlüğünün sağlanmasında ve hangi moleküllerin kana geçeceğinin belirlenmesinde de önemlidir.³⁸

Uyku ve Sağlık

İnsomnia gibi uyku hastalıkları, epilepsi, MS, parkinson ve alzheimer gibi nörolojik bozukluklar ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki, günümüzde araştırılan önemli konulardandır.^{15,39-42} Kaliteli ve yeterli uyku, kişinin beden ve ruh sağlığını koruması için önemlidir. Çünkü uyku, optimal konak savunma işlevi için gereklidir ve uyku-sağlık arasındaki ilişkide bağırsaklık sistemimiz anahtar role sahiptir. Yoğun iş hayatının verdiği stres, baskı ve kaygı ile birlikte gelişen insomnia, insanlarda bağırsaklığın zayıflamasına neden olabilir ve sonuç olarak bilişsel bozulmalara, depresyona ve kardiyovasküler hastalık riskine yol açabilir.⁴²⁻⁴⁴ Merkezi sinir sistemindeki birincil inhibitör nörotransmitterlerden biri olan gama-aminobütirik asit (GABA), kronik insomnianın etiolojisinde önemli rol oynar.^{45,46} Bilindiği üzere GABA, nöral aktiviteyi azaltmak, kalp atış hızını düzenlemek, hafızayı güçlendirmek ve hormon salgısını düzenlemek gibi fizyolojik rolleri olan çok işlevli inhibitör bir nörotransmitterdir ve beyinde, GABA reseptörünün düzenlenmesinin oksidatif stres kaynaklı hasara karşı önleyici etkileri vardır.⁴⁷ GABA, hem uykuyu kolaylaştırmakta hem de nörepinefrin gibi moleküllerin uyarılmasını da kolaylaştırmaktadır. Yani GABA, uyanıklıkla ilişkili nörotransmitter aktivitesini önemli ölçüde inhibe ederek, uykunun düzenlenmesine katkı sağlar ve bu nedenle GABA'yı teşvik eden farmakolojik ajanlar, yaygın olarak uyku indükleyici olarak kabul edilir.⁴⁶

Bağırsak Mikrobiyotası ve Gama-Aminobütirik Asit İlişkisi

GABA, serotonin, dopamin ve norepinefrin gibi birçok nörotransmitter, bakteriler tarafından üretilir ve bu sinyal moleküller, bağırsak mikrobiyal bileşiminin davranışı da etkiler.^{48,49} GABA üretiminde *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes* gibi patojen bakteriler model organizma iken son yıllarda *Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Lactococcus lactis* ve *Streptococcus thermophilus* gibi laktik asit bakterilerinin de GABA üretebildiği rapor edilmiştir.⁵⁰⁻⁵³ Çeşitli fermente ürünlerden izole edilen *Lactobacillus brevis* 877G,⁵⁴ *Lactobacillus buchneri*,⁵⁵ *Lactobacillus fermentum* YS2,⁵⁶ *Lactobacillus helveticus*,⁵⁷ *Lactobacillus plantarum* K154,⁵⁸ *Streptococcus salivarius* subsp.

thermophilus Y2,⁵⁹ *Pediococcus acidilactici* DS15,⁶⁰ GABA üretebilen laktik asit bakterileridir. Bağırsak mikrobiyotasının önemli grubunu oluşturan bu bakterilerin çeşitli hastalıkların olumsuz etkilerini azaltabileceğine dair bilimsel raporlar da mevcuttur. Örneğin, probiyotik bir tür olan *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 ile beslenen farelerde, stres ve kaygıyla ilişkili davranışların azaldığı gösterilmiştir.⁶¹ Benzer şekilde, *Bacteroides* cinsinin baskın olduğu mikrobiyomdaki GABA üretimi ile majör depresif bozukluğun ortaya çıkması arasında ters orantı rapor edilmiştir.⁶² GABA'nın ağrı inhibisyonunda önemli rolleri de vardır.⁶³ Nitekim Pokusaeva ve ark.,⁵² ağrı modeli oluşturulan farelerde *Bifidobacterium dentium* ile beslenme sonrasında, iyileşme bildirmiştir. *Lactobacillus acidophilus* NCFM ve *Lactobacillus paracasei* NCC2461 türlerinin kemirgenlerde ağrı algısını modüle ettiği de doğrulanmış ve *Lactobacillus paracasei* NCC2461 verilen farelerde aşırı duyarlılıkta azalma kaydedilmiştir.⁶⁴⁻⁶⁶

Bağırsak Mikrobiyotası ve İnsomnia İlişkisi

Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan üyeler yoğun olarak *Firmicutes*, *Bacteroidetes* ve *Actinobacteria* filumuna aittir; ancak bunlardan *Firmicutes*, tür çeşitliliği ve dağılımı açısından gastrointestinal kanaldaki en yaygın olanıdır.⁶⁷ Mikrobiyota, *Bacteroides spp.*'de kademeli bir artışla, beş yaşından sonra *Lactobacillus spp.*'de bir düşüş ve geç ergenlikte *Bifidobacterium spp.*'de bir düşüş ile yetişkinliğe kadar gelişmeye devam eder; aşırı yaşlılıkta ise genel olarak *Bacteroides*'te azalma, *Enterococcus* ve *Escherichia coli*'de artış gözlenir.⁶⁸ Mikrobiyotanın bileşimindeki tür çeşitliliği, türlerin dağılımı ve bunların sekonder metabolitlerindeki dinamik denge, sağlık göstergesidir. Akut ve kronik stres koşullarında, bağırsak mukoza geçirgenliğinde ve bakteriyel translokasyonda artışla birlikte bağırsak mikroorganizmalarının miktarı ve dağılımı değişir.^{61,69,70} Örneğin, azalan uyku süresine bağlı olarak bağırsak mikroorganizmalarında gerçekleşen değişiklikler, epitel hücre zarında geçirgenliğin artmasına, mikrobiyotanın hassas dengesinin bozulmasına ve konağın hastalığa karşı duyarlılığının artmasına yol açar. Çünkü bu mikrobiyal metabolizma, enterik ve merkezi sinir sistemini etkileyen serotonin, dopamin, GABA, kısa zincirli yağ asitleri ve melatonin gibi çeşitli nörotransmitterler, sitokinler ve metabolitler üretir.⁷¹ Örneğin, kolondaki serotonin biyosentezi, bağırsak epitelindeki enterokromaffin hücrelerini etkileyen mikroorganizmalar tarafından da düzenlenebilir ve serotonin "rapid eye movement (REM)" uykusu için gereklidir.^{72,73} İnsomnia'ya yol açan mekanizmalar belirsiz olmakla birlikte, son zamanlarda insomnia-mikrobiyom etkileşimini anlamaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Örneğin, vardiyalı çalışanlarda kısa uyku süreleri fizyolojik ve psikolojik stres tepkisi yaratmakta ve bu stres, bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı işleyişini bozmaktadır. Uyku ve biyolojik saatteki bu bozulmaların, bağırsak mikrobiyotasını değiştirdiği ve vardiyalı çalışmayla ilişkili olarak enflamatuar yanıt ve metabolik hastalığa katkıda bulunduğu varsayılmaktadır. Yetersiz uyku, sirkadiyen ritim ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin araştırılmaya değer bir konu olduğu ifade edilmektedir.⁷⁴ Bağırsak mikrobiyotasının da sirkadiyen ritim sergilediğini ifade eden Thaiss ve ark.,¹⁴ dört gün boyunca her dört saatte bir dışkı örneklerini analiz

etmişler ve taksonomik çeşitlilikte dalgalanmalar olduğunu göstermişlerdir. Örneğin; 24 saatlik bir döngüde ritmik olarak salınan bakteri cinsleri, mikrobiyotanın yaklaşık %60'unu oluşturan *Clostridiales*, *Lactobacillales* ve *Bacteroidales*'tir. Güçlü sirkadiyen dalgalanmalara *Lactobacillus reuteri* ve *Dehalobacterium* spp. üyelerinde de rastlanmıştır.¹⁴ Depresyon ve insomnia, sirkadiyen ritim ile yakından ilişkilidir. Örneğin, depresif hastalar genellikle gece daha hafif semptomlar ve sabah daha şiddetli semptomlar yaşarlar. Vardiyalı çalışanlar arasında depresif belirtilerin insidansı, normal çalışanlardan daha yüksektir.⁷⁵ Aşırı miktarda salınan enflamatuvar sitokinler, enflamasyona yol açabilir ve vücut bunu stres sinyali olarak algılayabilir. İmmün düzenleyici yoldan beyne giden bu sinyal, beyin tarafından potansiyel bir tehlike olarak yorumlanabilir; sonuç olarak vücudu hem uyanık hem de potansiyel tehlide hazır tutmak için birincil sirkadiyen ritim kontrolünde değişikliğe yol açabilir.⁷⁶

Kronik uyku parçalanmasına maruz bırakılan farelerin dışkı mikrobiyotasının taksonomik profillerinde *Lachnospiraceae* ve *Ruminococcaceae*'de tercihli büyüme ve *Lactobacillaceae* sayısında azalma görülmüştür. Mikrobiyotadaki bu değişiklikler, beyaz yağ dokusu iltihabına ve kolon epitel bariyerinin bozulmasına bağlı olarak insülin duyarlılığına yol açmıştır.⁷⁷ Diğer taraftan laktik asit bakterilerin bağırsak mikrobiyotasının bolluğunu ve yapısını düzenlediği, antidiyabetik ve antiobezite etkisi ile enflamasyonu ve oksidasyonu iyileştirdiği de bilinir.⁷⁸ *Lactobacillus rhamnosus* GG ve *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* LB3, *Lactobacillus gasseri* BNR17 türlerinin anti-diyabetik⁷⁹ ve *Lactobacillus gasseri* CP2305 suşunun parapsikobiyotik etkisi⁸⁰ uyku hastalıklarıyla ilişkili metabolik bozuklukların tedavisinde/iyileştirilmesinde alternatif bir ajan olarak kullanılabilir. Örneğin, *Lactobacillus plantarum* LMT1-48, farelerde toplam kolesterolde, karın yağ hacminde ve vücut ağırlığında düşüşe yol açarak antiobezite işlevi göstermiştir.⁷⁸ Ek olarak *Bifidobacterium adolescentis*, *B. bifidum* veya *Lactobacillus rhamnosus*'un farelere oral olarak verildiğinde açlık ve tokluk kan şekeri düzeylerini azalttığı, glikoz toleransını arttırdığı ve pankreas hasarını önlediği bildirilmiş; bakterilerin enflamasyonu önleme yeteneklerinin antidiyabet etkisinden kaynaklandığı ifade edilmiştir.⁸¹

Bağırsak mikrobiyotası, uyku hastalıklarının tanısında yardımcı bir ölçüt olabilir.⁸² Nitekim sağlıklı ve uyku problemi yaşayan kişilerdeki bağırsak mikrobiyotasının bileşimi, çeşitliliği ve metabolik işlevinin önemli ölçüde değiştiği bildirilen bir çalışmada, uyku sorunu olan hastaları sağlıklı bireylerden ayıran taksonların *Bacteroides* ve *Clostridiales* olduğu bildirilmiştir.⁸² *Bacteroides* ve *Clostridiales* bakterileri genel uykusuzluk hastalarına, *Lachnospira* ve *Bacteroides* üyeleri akut uykusuzluğa (semptomları 1 hafta ile üç ay arasında süren hastalar), *Faecalibacterium* ve *Blautia* ise kronik uykusuzluk hastalarına özgüdür.⁸³ Ayrıca uyku hastalığı ile negatif ilişkide olduğu ifade edilen *Lachnospiraceae* üyelerinin bağırsak mikrobiyotasındaki nispi artışının yaşlanmayla alakalı olduğuna da dikkat çekilmiştir.^{84,85} Başka bir klinik çalışmada ise sağlıklı grupta *Firmicutes* ve *Proteobacteria* zenginken, uyku hastalığı olan grupta *Bacteroidetes* baskın taksondur.⁸⁶ Zhou ve ark.'na⁸⁷ göre de uyku sorunu olan hastalarda *Prevotellaceae* belirgin bir artış gösterirken, *Bacteroidaceae* ve *Ruminococcaceae* aynı oranda azalmıştır. Bu imza bakterilerinin miktarları,

hastaların uyku kalitesinin yanı sıra enflamasyon seviyesi için bir belirteç olan interlökin 1 betanın plazma seviyeleriyle de ilişkilidir⁸³ ve enflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimine neden olduğu bilinen bazı bakterilerin artan miktarı nedeniyle oluşan yüksek düzeyde enflamasyon da insomnia'nın karakteristiğidir.⁷⁶ İnsomnia hastaların bağırsak mikrobiyomu, sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük mikrobiyal zenginlik ve çeşitlilik içermektedir. Özellikle anaeroblar ve kısa zincirli yağ asidi üreten bakterilerde azalma ve potansiyel patobiyotlarda genişleme mevcuttur.⁸³ Örneğin, kısa zincirli yağ asidi olan bütirat, kolon epitel hücreleri için tercih edilen bir enerji kaynağıdır ve kolon sağlığının korunmasında önemli bir rol oynadığı düşünülmüştür.⁸⁸ Çünkü kısa zincirli yağ asitleri bağırsak pH'ını düşürerek patojenlerin istilasını ve kolonizasyonunu önleyebilir. Aslında bütiratın kolon sağlığına olumlu etkisi ve anti-ülseratif kolit tedavisinde kullanılabileceği yıllar önce rapor edilmiştir.⁸⁹ İnsan bağırsak mikrobiyotasında bütirat üreten *Eubacterium rectale*, *Eubacterium ramulus* ve *Roseburia cecicola* ve *Roseburia intestinalis* baskın türlerdir.^{88,90} Bununla birlikte insanlardan alınan dışkı örneklerinden tanımlanan enterotip çeşitlenmesi, karbonhidrat (*Prevotella*), protein ve hayvansal yağ (*Bacteroides*) gibi uzun süreli diyet tipleriyle de ilişkilendirilmiştir.⁹¹ Bağırsak mikroorganizmaları tarafından sentezlenen kısa zincirli yağ asidi olan asetatın, parasempatik sinir sistemini ve ghrelin (açlık hormonu) salgılanmasını uyarak gıda alımını artırabileceği gösterilmiştir.⁹² Ghrelin ve leptin hormonlarının hem iştah hem de uyku süreçlerini nasıl koordine ettiğine dair mekanizmalar belirsizdir, fakat insomnia hastalarında azalan ghrelin seviyesi ile birlikte değişen endokrin dengesi, insomnia hastalarındaki kilo artışının enerji dengesindeki düzensizlikle ilişkili olduğu varsayılır.⁹³ Nogal ve ark.'a⁹⁴ göre, bağırsak mikrobiyota bileşimi ve çeşitliliği, dolaşımdaki asetat seviyesini etkileyebilir; asetat visseral yağı azaltarak belirli kardiyometabolik hastalık risklerini düşürebilir. Dışkı örneklerinde tanımlanan *Coprococcus*, *Barnesiella*, *Ruminococcus* ve *Ruminococcaceae* NK4A21 bakterileri asetat ile pozitif bir ilişkiye sahipken, *Lachnoclostridium* ve *Bacteroides* ile asetat arasında negatif ilişki bulunmuştur. *Coprococcus*'un B vitaminleri ve kısa zincirli yağ asitlerini üreterek konak sağlığında önemli bir rol üstlendiği, *Lachnoclostridium* üyelerinin ise dolaşımdaki asetat seviyesini olumsuz yönde etkileyerek zararlı lipid bileşiklerinin biyosentezinde yer alabileceği ifade edilmiştir.⁹⁴

İnsomnia Tedavisi

Genel olarak insomnia gibi uyku hastalıklarının tedavisinde psikolojik, medikal ve farmakolojik terapi yöntemleri, antidepresan ve antihistaminik gibi ilaç kullanımı dikkati çekmektedir. Kronik insomnia hastalarının birçoğunda bu tedavilerle tam bir iyileşme sağlanmadığı da bilinir.⁹⁵⁻⁹⁷ İnsomniada akupunktur tedavisi de sıklıkla uygulanmaktadır. Son zamanlarda, probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik ürünlerin de insomnia gibi nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde yararlı olabileceği ifade edilmektedir.

Probiyotik, Prebiyotik ve Sinbiyotik

Probiyotikler, bağırsak florasının bileşimi ve yapısı üzerinde düzenleyici etkiye sahip aktif mikroorganizmalardır.⁹⁸ Probiyotiklerin kanıtlanmış biyolojik özellikleri, onların insomnia

hastalarında kullanımını da gündeme getirmiştir. Çünkü bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sisteminde uykuyu destekleyen sitokinlerin sentezini teşvik ederek uykuyu düzenleyebilir.⁹⁹ Nitekim, bir simülasyon modelinde *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* ve patojen bakteri seviyeleri değiştirilerek insomnia ve uyku yoksunluğunda bakteri ve hormon (kortizol, serotonin ve melatonin) ilişkisi incelenmiştir. Simülasyon grafiğine göre, kortizol düzenleyici *Lactobacillus* veya serotonin düzenleyici *Bifidobacterium* gibi probiyotiklerin olmadığı gastrointestinal sistemde *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus* veya *Escherichia coli* gibi patojenler ön plana çıkmış ve “disbiyoz” hastalığı gelişmiştir.¹⁰⁰ Diğer taraftan *Bifidobacterium breve* CECT7263 ve *Lactobacillus fermentum* CECT5716 probiyotiklerle beslenen Wistar Kyoto ratlarda disbiyoz gelişimi önlenmiştir.¹⁰¹ Ayrıca, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi bakteriler, GABA üretme yeteneğine sahiptir ki GABA'nın bağırsaktaki probiyotikleri teşvik ederek uykuyu iyileştirebileceği de düşünülmüştür.¹⁰² Nitekim probiyotik *Lactobacillus* suşları (*Lactobacillus helveticus* 100ash, *L. helveticus* NK-1, *L. casei* K3III24 ve *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), GABA dışında serotonin ve DOPA (bağırsak-kan ve kan-beyin bariyerini geçer ve dopamin ve norepinefrine dönüşür) gibi önemli nöromedyatörleri de sentezler.¹⁰³ Örneğin, *Lactobacillus plantarum* MTCC1325, farelerde dopamin ve serotonin seviyesini artırmış ve *Lactobacillus fermentum* PS150 içeren bir oral diyet takviyesiyle de farelerde kafein kaynaklı uyku bozukluğu semptomları iyileştirilmiştir.^{104,105} Kronik primer insomnia olan hastalarda yapılan bir pilot çalışmada, *L. plantarum* PS128 tüketiminin plasebo grubuna kıyasla NREM3 uykusunda uyanmayı azaltılabileceği gösterilmiştir.¹⁰⁶ Ayrıca, “psikobiyotik” olarak tanımlanan bazı probiyotikler, psikiyatrik veya nörolojik hastalıkları olan kişilerde mikrobiyom-bağırsak-beyin eksenini modüle ederek uykusuzluğun tedavisinde ümit vadetmektedir.¹⁰⁵ *Lactobacillus reuteri* NK33 ve *Bifidobacterium adolesan* NK98 suşlarından hazırlanan probiyotik NVP-1704 karışımı kullanan kişilerde stres, depresyon, kaygı ve uyku bozuklukları incelenmiş, NVP-1704 alanların serumlarında interlökin-6 seviyesinde azalma ve uyku kalitesinde iyileşme tespit edilmiştir. Ayrıca NVP-1704 kullanımı bağırsak mikrobiyota bileşiminde *Bifidobacteriaceae* ve *Lactobacillaceae* üyelerini arttırırken *Enterobacteriaceae* üyelerinde azalmaya sebep olmuştur. Probiyotik NVP-1704'ün ruh sağlığı ve uyku için faydalı olabileceği ifade edilmiştir.¹⁰⁷ Bağırsak mikrobiyotası ve metabolizmasındaki değişikliklerin, öğrencilerde kaygı, depresyon ve insomniaya neden olan sınav stresiyle ilişkilendirildiği bir çalışmada araştırmacılar, öğrencilere üç hafta boyunca günde iki kez psikobiyotik *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 vermiş ve öğrencilerin bağırsak mikrobiyotası ile dışkı metabolizmasını incelemişlerdir. Sınav kaygılı öğrencilerde strese bağlı anksiyete, depresyon ve insomnia hastalıklarının alevlenmesiyle birlikte bağırsak mikrobiyotasında *Bacteroides*, *Faecalibacterium* ve *Roseburia* cinslerinin belirgin derecede arttığı, *Prevotella* ve *Bifidobacterium* cinslerinin ise azaldığı tespit edilmiştir. Bozulmuş bağırsak mikrobiyotasının *L. plantarum* JYLP-326 ile tedavi sonrasında kısmen düzeltilebildiği ifade edilmiştir. Anket sonuçlarına göre *L. plantarum* JYLP-326 kullanımı, sınav kaygılı öğrencilerde anksiyete, depresyon ve insomnia semptomlarını da hafifletmiştir. Bu etkinin altında

yatan potansiyel mekanizmanın, bağırsak mikrobiyotası ve dışkı metabolitlerinin düzenlenmesi ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür. Çünkü sınav kaygısı taşıyan öğrencilerde yüksek etil sülfat ve düşük sikloheksilamin gibi düzensiz dışkı metabolomikleri tespit edilmiş; değişen mikrobiyota ve dışkı metabolitleri ile kaygı arasında önemli ölçüde ilişki olduğu ileri sürülmüştür.¹⁰⁸ Psikobiyotik *Lactobacillus plantarum* PS128™, yüksek stresli bilgi teknolojisi çalışanlarına sekiz hafta boyunca verilmiş, sekizinci haftada stres ve insomnia semptomlarında azalma tespit edilmiştir. Çalışanlarda insomnia şiddetindeki azalma ve tükürük kortizol seviyesindeki düşüş, probiyotik kullanımının uyku iyileştirmeleri arasındaki olası ilişkiyi doğrular niteliktedir.¹⁰⁹ Huysuz bağırsak sendromu olan bireylerde, *Bifidobacterium longum*, *B. infantis* and *B. breve*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus* and *L. plantarum*, ve *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus* bakterilerinden hazırlanan 6 haftalık probiyotik takviyesi, erkeklerde tükürük melatonin (uyku/ uyanıklık döngülerini düzenleme önemli bir hormondur) düzeyini önemli ölçüde artırmıştır.¹¹⁰ Fruktooligosakkarit, ksilooligosakkarit, galaktooligosakkarit, inülin ve fruktan gibi prebiyotikler, yararlı bağırsak bakterilerini uyararak ve bağışıklık tepkisini düzenleyerek de uykusuzluğu iyileştirme yeteneğine sahip olabilirler.¹¹¹ Üstelik probiyotik ve prebiyotik karışımından hazırlanan diyet takviyeleri olan sinbiyotiklerle yapılan klinik çalışmalar, onların immünomodülatör özelliklerini kanıtlar niteliktedir. Örneğin, oligofruktozla zenginleştirilmiş inülin + *Lactobacillus rhamnosus* GG ve *Bifidobacterium lactis* Bb12 ile hazırlanan kokteyl tüketenlerde, mononükleer hücrelerden interlökin-2 salgılanması engellenirken interferon gama üretimi artmıştır. Kişilerin dışkı florasında *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türlerinde artış ve *Clostridium perfringens* türünde azalma görülmüş ve sinbiyotik tüketiminin kolon kanser riskini azaltacağı ifade edilmiştir.¹¹²

Akupunktur

Geleneksel Çin tıbbında insomnia semptomlarını hafifletmek amacıyla yaygın olarak kullanılan akupunktur uygulaması, geleneksel tıbbın moleküler mekanizmasının belirsizliğinden dolayı hem tekrarlanabilirlik hem de popülerleşme konusunda birçok engelle karşılaşmaktadır.¹¹³ Bununla birlikte insomnia için tamamlayıcı ve alternatif medikal tedavilerden biri olarak etkili bir yöntem olduğu bazı sistematik derlemelerde ifade edilmiştir.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Örneğin, p-klorofenilalaninin neden olduğu uykusuzluğun akupunktur ile tedavi edildiği farelerde, *Clostridium XIVb*, *Lachnospiracea incertae sedis*, *Anaerovorax*, *Oscillibacter*, *Pseudoflavonifractor* ve *Acetatifactor* üyelerinde bir azalma, *Lactobacillus* sayısında ise önemli ölçüde artış olmuştur.⁷⁵

Sonuç

Hem vücut sağlığı için dengeli bir bağırsak mikrobiyotası hem de fiziksel ve zihinsel sağlık için iyi bir uyku gereklidir. Dolayısıyla insomnia-mikrobiyota arasında güçlü bir etkileşim vardır. Literatür bilgilerinden, insomnia hastalığı ve bozulan sirkadiyen ritmin, bağırsak mikrobiyotasını önemli ölçüde etkilediği anlaşılmaktadır. Diğer taraftan, bozulan bağırsak mikrobiyotasının, uyku bozukluklarına neden olup olmadığı

belirsizdir. Özellikle, mikrobiyotadaki bireysel farklılıklar, mekanizmanın anlaşılmasını daha da zorlaştırmaktadır. İnsomnia ve diğer uyku hastalıklarının semptomlarını hafifletmek ya da hastalığı iyileştirmek için çoğunlukla farmakolojik ve davranışsal terapi yöntemleri kullanılmaktadır. Diğer taraftan, mevcut bilimsel çalışmalar, mikrobiyom sağlığının önemini de kanıtlar niteliktedir. Son zamanlarda, pozitif etkilerinden dolayı insomnia tedavisinde probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik ürünler de önerilmektedir. Ayrıca mikrobiyota üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı akupunktur uygulamaları üzerinde de durulmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası-insomnia arasındaki etkileşimin anlaşılmasına yönelik bilimsel çalışmalar arttıkça, mikrobiyom sağlığının korunması ve sürdürülmesinin neden önemli olduğu, daha da iyi anlaşılacaktır.

Etik

Yazarlık Katkıları

Literatür Arama: N.M.D., N.N.B.K., Yazan: N.M.D., N.N.B.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Morin CM, Drake CL, Harvey AG, et al. Insomnia disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15026.
- Roth T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(5 Suppl):S7-10.
- Cai GH, Theorell-Haglöw J, Janson C, et al. Insomnia symptoms and sleep duration and their combined effects in relation to associations with obesity and central obesity. *Sleep Med*. 2018;46:81-87.
- Green MJ, Espie CA, Popham F, Robertson T, Benzeval M. Insomnia symptoms as a cause of type 2 diabetes Incidence: a 20 year cohort study. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):94.
- Bertisch SM, Pollock BD, Mittleman MA, et al. Insomnia with objective short sleep duration and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality: Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2018;41(6):zsy047.
- Kalmbach DA, Cuamatzi-Castelan AS, Tonnu CV, et al. Hyperarousal and sleep reactivity in insomnia: current insights. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:193-201.
- Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, Chrousos GP, Vela-Bueno A. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep*. 2009;32(4):491-497.
- Palagini L, Biber K, Riemann D. The genetics of insomnia--evidence for epigenetic mechanisms? *Sleep Med Rev*. 2014;18(3):225-235.
- Jerath R, Beveridge C, Barnes VA. Self-Regulation of Breathing as an Adjunctive Treatment of Insomnia. *Front Psychiatry*. 2019;9:780.
- Suh S, Cho N, Zhang J. Sex Differences in Insomnia: from Epidemiology and Etiology to Intervention. *Curr Psychiatry Rep*. 2018;20(9):69.
- Klerman EB, Dijk DJ. Age-related reduction in the maximal capacity for sleep--implications for insomnia. *Curr Biol*. 2008;18(15):1118-1123.
- Rijo-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics of circadian rhythms in health and disease. *Genome Med*. 2019;11:82.
- Liang X, FitzGerald GA. Timing the Microbes: The Circadian Rhythm of the Gut Microbiome. *J Biol Rhythms*. 2017;32(6):505-515.
- Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*. 2014;159(3):514-529.
- Jiang Z, Zhuo LB, He Y, et al. The gut microbiota-bile acid axis links the positive association between chronic insomnia and cardiometabolic diseases. *Nat Commun*. 2022;13:3002.
- Matoori S, Leroux JC. Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015;90:55-68.
- Dahlberg D, Ivanovic J, Hassel B. Toxic levels of ammonia in human brain abscess. *J Neurosurg*. 2016;124(3):854-860.
- Ntranos A, Park HJ, Wentling M, et al. Bacterial neurotoxic metabolites in multiple sclerosis cerebrospinal fluid and plasma. *Brain*. 2022;145(2):569-583.
- Popoff MR, Poulain B. Bacterial toxins and the nervous system: neurotoxins and multipotential toxins interacting with neuronal cells. *Toxins (Basel)*. 2010;2(4):683-737.
- De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(33):14691-14696.
- Christ A, Lauterbach M, Latz E. Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection. *Immunity*. 2019;51(5):794-811.
- Devkota S, Wang Y, Musch MW, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10-/- mice. *Nature*. 2012;487(7405):104-108.
- Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(10):701-712.
- Diaz Heijtz R, Wang S, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(7):3047-3052.
- Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*. 2005;307(5717):1915-1920.
- Macpherson AJ, Harris NL. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(6):478-485.
- Breit S, Kupferberg A, Rogler G, Hasler G. Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Front Psychiatry*. 2018;9:44.
- Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020;30(6):492-506.
- Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics*. 2018;15(1):5-22.
- Geng ZH, Zhu Y, Li QL, Zhao C, Zhou PH. Enteric Nervous System: The Bridge Between the Gut Microbiota and Neurological Disorders. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:810483.
- Wei GZ, Martin KA, Xing PY, et al. Tryptophan-metabolizing gut microbes regulate adult neurogenesis via the aryl hydrocarbon receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(27):e2021091118.
- Rothhammer V, Borucki DM, Tjon EC, et al. Microglial control of astrocytes in response to microbial metabolites. *Nature*. 2018;557(7707):724-728.
- Kaur H, Bose C, Mande SS. Tryptophan Metabolism by Gut Microbiome and Gut-Brain-Axis: An in silico Analysis. *Front Neurosci*. 2019;13:1365.

34. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015;277:32-48.
35. Lv J, Liu F. The Role of Serotonin beyond the Central Nervous System during Embryogenesis. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:74.
36. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59-65.
37. Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease. *Front Physiol.* 2011;2:94.
38. Alan BE, Gülerman F. Otizm Spektrum Bozukluğunda Bağırsak Mikrobiyotasının Rolü. *Türk Psikiyatri Dergisi.* 2019;30(3):210-219.
39. He Z, Cui BT, Zhang T, Li P, Long CY, Ji GZ, et al. Fecal microbiota transplantation cured epilepsy in a case with Crohn's disease: The first report. *World J Gastroenterol.* 2017;23(19):3565-3568.
40. Jangi S, Gandhi R, Cox LM, et al. Alterations of the human gut microbiome in multiple sclerosis. *Nat Commun.* 2016;7:12015.
41. Parashar A, Udayabanu M. Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;38:1-7.
42. Cover H, Irwin M. Immunity and depression: insomnia, retardation, and reduction of natural killer cell activity. *J Behav Med.* 1994;17(2):217-223.
43. Savard J, Laroche L, Simard S, Ivers H, Morin CM. Chronic insomnia and immune functioning. *Psychosom Med.* 2003;65(2):211-221.
44. Fortier-Brochu E, Morin CM. Cognitive impairment in individuals with insomnia: clinical significance and correlates. *Sleep.* 2014;37(11):1787-1798.
45. Plante DT, Jensen JE, Winkelman JW. The role of GABA in primary insomnia. *Sleep.* 2012;35(6):741-742.
46. Morgan PT, Pace-Schott EF, Mason GF, Forselius E, Fasula M, Valentine GW, Sanacora G. Cortical GABA levels in primary insomnia. *Sleep.* 2012;35(6):807-814.
47. Altay N, Aydoğan H, Büyükkırat E, Havlioğlu I, Bilgiç T, Aksoy N. Spinal Anestezide Propofol ve Midazolamın Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkileri. *Journal of Harran University Medical Faculty.* 2016;13:162-168.
48. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):128-133.
49. Roshchina VV. New Trends and Perspectives in the Evolution of Neurotransmitters in Microbial, Plant, and Animal Cells. *Adv Exp Med Biol.* 2016;874:25-77.
50. Capitani G, De Biase D, Aurizi C, Gut H, Bossa F, Grütter MG. Crystal structure and functional analysis of *Escherichia coli* glutamate decarboxylase. *EMBO J.* 2003;22(16):4027-4037.
51. Cotter PD, Gahan CG, Hill C. A glutamate decarboxylase system protects *Listeria monocytogenes* in gastric fluid. *Mol Microbiol.* 2001;40(2):465-475.
52. Pokusaeva K, Johnson C, Luk B, et al. GABA-producing *Bifidobacterium dentium* modulates visceral sensitivity in the intestine. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(1):e12904.
53. Cui Y, Miao K, Niyaphorn S, Qu X. Production of Gamma-Aminobutyric Acid from Lactic Acid Bacteria: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):995.
54. Seo MJ, Nam YD, Lee SY, Park SL, Yi SH, Lim SI. Expression and characterization of a glutamate decarboxylase from *Lactobacillus brevis* 877G producing γ -aminobutyric acid. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2013;77(4):853-856.
55. Cho YR, Chang JY, Chang HC. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. *J Microbiol Biotechnol.* 2007;17(1):104-109.
56. Lin Q, Li D, Qin H. Molecular cloning, expression, and immobilization of glutamate decarboxylase from *Lactobacillus fermentum* YS2. *Electron J Biotechnol.* 2017;27:8-13.
57. Sun TS, Zhao SP, Wang HK, Cai CK, Chen YF, Zhang HP. ACE-inhibitory activity and gamma-aminobutyric acid content of fermented skim milk by *Lactobacillus helveticus* isolated from Xinjiang koumiss in China. *Eur Food Res Technol.* 2009;228(4):607-612.
58. Kwon SY, Garcia CV, Song YC, Lee SP. GABA-enriched water dropwort produced by co-fermentation with *Leuconostoc mesenteroides* SM and *Lactobacillus plantarum* K154. *LWT.* 2016;73:233-238.
59. Yang SY, Lü FX, Lu ZX, et al. Production of gamma-aminobutyric acid by *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* Y2 under submerged fermentation. *Amino Acids.* 2008;34(3):473-478.
60. Anggraini L, Marlida Y, Wizna W, Jamsari J, Mirzah M. Optimization of nutrient medium for *Pediococcus acidilactici* DS15 to produce GABA. *Journal of World's Poultry Research.* 2019;9(3):139-146.
61. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(38):16050-16055.
62. Strandwitz P, Kim KH, Terekhova D, et al. GABA-modulating bacteria of the human gut microbiota. *Nat Microbiol.* 2019;4(3):396-403.
63. Aydın NO. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2002;3(2):37-48.
64. Verdú EF, Bercic P, Verma-Gandhu M, et al. Specific probiotic therapy attenuates antibiotic induced visceral hypersensitivity in mice. *Gut.* 2006;55(2):182-190.
65. Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med.* 2007;13(1):35-37.
66. Eutamene H, Lamine F, Chabo C, et al. Synergy between *Lactobacillus paracasei* and its bacterial products to counteract stress-induced gut permeability and sensitivity increase in rats. *J Nutr.* 2007;137(8):1901-1907.
67. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol.* 1977;31:107-133.
68. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut.* 2013;62(1):159-176.
69. Ait-Belgnaoui A, Bradesi S, Fioramonti J, Theodorou V, Bueno L. Acute stress-induced hypersensitivity to colonic distension depends upon increase in paracellular permeability: role of myosin light chain kinase. *Pain.* 2005;113(1-2):141-147.
70. Sun Y, Zhang M, Chen CC, Gilliland M 3rd, Sun X, El-Zaatari M, Huffnagle GB, Young VB, Zhang J, Hong SC, Chang YM, Gumucio DL, Owyang C, Kao JY. Stress-induced corticotropin-releasing hormone-mediated NLRP6 inflammasome inhibition and transmissible enteritis in mice. *Gastroenterology* 2013;144:1478-87.
71. Petra AI, Panagiotidou S, Hatzigelaki E, Stewart JM, Conti P, Theoharides TC. Gut-Microbiota-Brain Axis and Its Effect on Neuropsychiatric Disorders With Suspected Immune Dysregulation. *Clin Ther.* 2015;37(5):984-995.
72. Ridaura V, Belkaid Y. Gut microbiota: the link to your second brain. *Cell.* 2015;161(2):193-194.
73. Yano JM, Yu K, Donaldson GP, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell.* 2015;161(2):264-276.

74. Reynolds AC, Paterson JL, Ferguson SA, Stanley D, Wright KP Jr, Dawson D. The shift work and health research agenda: Considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease. *Sleep Med Rev.* 2017;34:3-9.
75. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23(7):571-585.
76. Li Y, Hao Y, Fan F, Zhang B. The Role of Microbiome in Insomnia, Circadian Disturbance and Depression. *Front Psychiatry.* 2018;9:669.
77. Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic Sleep Disruption Alters Gut Microbiota, Induces Systemic and Adipose Tissue Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Sci Rep.* 2016;6:35405.
78. Choi WJ, Dong HJ, Jeong HU, Jung HH, Kim YH, Kim TH. Antiobesity Effects of *Lactobacillus plantarum* LMT1-48 Accompanied by Inhibition of *Enterobacter cloacae* in the Intestine of Diet-Induced Obese Mice. *J Med Food.* 2019;22(6):560-566.
79. Yun SI, Park HO, Kang JH. Effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 on blood glucose levels and body weight in a mouse model of type 2 diabetes. *J Appl Microbiol.* 2009;107(5):1681-1686.
80. Nishida K, Sawada D, Kawai T, Kuwano Y, Fujiwara S, Rokutan K. Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. *J Appl Microbiol.* 2017;123(6):1561-1570.
81. Wang G, Si Q, Yang S, et al. Lactic acid bacteria reduce diabetes symptoms in mice by alleviating gut microbiota dysbiosis and inflammation in different manners. *Food Funct* 2020;11:5898-914.
82. Liu B, Lin W, Chen S, et al. Gut Microbiota as an Objective Measurement for Auxiliary Diagnosis of Insomnia Disorder. *Front Microbiol.* 2019;10:1770.
83. Li Y, Zhang B, Zhou Y, et al. Gut Microbiota Changes and Their Relationship with Inflammation in Patients with Acute and Chronic Insomnia. *Nat Sci Sleep.* 2020;12:895-905.
84. Xu C, Zhu H, Qiu P. Aging progression of human gut microbiota. *BMC Microbiol.* 2019;19(1):236.
85. Smith RP, Easson C, Lyle SM, et al. Gut microbiome diversity is associated with sleep physiology in humans. *PLoS One.* 2019;14(10):e0222394.
86. Xu J, Chen HB, Li SL. Understanding the Molecular Mechanisms of the Interplay Between Herbal Medicines and Gut Microbiota. *Med Res Rev.* 2017;37(5):1140-1185.
87. Zhou J, Wu X, Li Z, et al. Alterations in Gut Microbiota Are Correlated With Serum Metabolites in Patients With Insomnia Disorder. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:722662.
88. Barcenilla A, Pryde SE, Martin JC, et al. Phylogenetic relationships of butyrate-producing bacteria from the human gut. *Appl Environ Microbiol.* 2000;66(4):1654-1661.
89. Scheppach W. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo-controlled trial. German-Austrian SCFA Study Group. *Dig Dis Sci.* 1996;41(11):2254-2259.
90. Dostal A, Lacroix C, Bircher L, et al. Iron Modulates Butyrate Production by a Child Gut Microbiota In Vitro. *mBio.* 2015;6(6):e01453-15.
91. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334(6052):105-108.
92. Perry RJ, Peng L, Barry NA, et al. Acetate mediates a microbiome-brain- β -cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature.* 2016;534(7606):213-217.
93. Motivala SJ, Tomiyama AJ, Ziegler M, Khandrika S, Irwin MR. Nocturnal levels of ghrelin and leptin and sleep in chronic insomnia. *Psychoneuroendocrinology.* 2009;34(4):540-545.
94. Nogal A, Louca P, Zhang X, Wells PM, Steves CJ, Spector TD, Falchi M, Valdes AM, Menni C. Circulating Levels of the Short-Chain Fatty Acid Acetate Mediate the Effect of the Gut Microbiome on Visceral Fat. *Front Microbiol.* 2021;12:711359.
95. Ramakrishnan K, Scheid DC. Treatment options for insomnia. *Am Fam Physician.* 2007;76(4):517-526.
96. Andersen IM, Kaczmarek J, McGrew SG, Malow BA. Melatonin for insomnia in children with autism spectrum disorders. *J Child Neurol.* 2008;23(5):482-485.
97. de Zambotti M, Goldstone A, Colrain IM, Baker FC. Insomnia disorder in adolescence: Diagnosis, impact, and treatment. *Sleep Med Rev.* 2018;39:12-24.
98. Kim SK, Guevarra RB, Kim YT, Kwon J, Kim H, Cho JH, Kim HB, Lee JH. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol.* 2019;29(9):1335-1340.
99. Ballesteros-Zebadua P, Custodio V, Franco-Perez J, et al. Whole-brain irradiation increases NREM sleep and hypothalamic expression of IL-1 β in rats. *Int J Radiat Biol.* 2014;90(2):142-148.
100. Banerjee S, Chitty C, Lee Q, Treur J. An adaptive network model of the role of the microbiome-gut-brain axis in insomnia. *Cognitive Systems Research.* 2023;78:106-121.
101. Robles-Vera I, Toral M, de la Visitación N, et al. Probiotics Prevent Dysbiosis and the Rise in Blood Pressure in Genetic Hypertension: Role of Short-Chain Fatty Acids. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(6):e1900616.
102. Yunes RA, Poluektova EU, Dyachkova MS, et al. GABA production and structure of *gadB/gadC* genes in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains from human microbiota. *Anaerobe.* 2016;42:197-204.
103. Oleskin AV, Zhilenkova OG, Shenderov BA, Amerhanova AM, Kudrin VS, Klodt PM. Lactic-Acid Bacteria Supplement Fermented Dairy Products with Human Behavior-Modifying Neuroactive Compounds. *Journal of Pharmacy and Nutrition Sciences.* 2014;4(3):199-206.
104. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *J Food Drug Anal.* 2019;27(3):632-648.
105. Lin A, Shih CT, Huang CL, Wu CC, Lin CT, Tsai YC. Hypnotic Effects of *Lactobacillus fermentum* PS150TM on Pentobarbital-Induced Sleep in Mice. *Nutrients.* 2019;11(10):2409.
106. Ho YT, Tsai YC, Kuo TBJ, Yang CCH. Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on Depressive Symptoms and Sleep Quality in Self-Reported Insomniacs: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Trial. *Nutrients.* 2021;13(8):2820.
107. Lee HJ, Hong JK, Kim JK, et al. Effects of Probiotic NVP-1704 on Mental Health and Sleep in Healthy Adults: An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13(8):2660.
108. Zhu R, Fang Y, Li H, et al. Psychobiotic *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism. *Front Immunol.* 2023;14:1158137.
109. Wu SI, Wu CC, Tsai PJ, et al. Psychobiotic Supplementation of PS128TM Improves Stress, Anxiety, and Insomnia in Highly Stressed Information Technology Specialists: A Pilot Study. *Front Nutr.* 2021;8:614105.
110. Wong RK, Yang C, Song GH, Wong J, Ho KY. Melatonin regulation as a possible mechanism for probiotic (VSL#3) in irritable bowel syndrome: a randomized double-blinded placebo study. *Dig Dis Sci.* 2015;60(1):186-94.
111. Kim SH, Lim YJ. The role of microbiome in colorectal carcinogenesis and its clinical potential as a target for cancer treatment. *Intest Res.* 2022;20(1):31-42.

112. Rafter J, Bennett M, Caderni G, et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):488-496.
113. Hong J, Chen J, Kan J, Liu M, Yang D. Effects of Acupuncture Treatment in Reducing Sleep Disorder and Gut Microbiota Alterations in PCPA-Induced Insomnia Mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020;2020:3626120.
114. Cao H, Pan X, Li H, Liu J. Acupuncture for treatment of insomnia: a systematic review of randomized controlled trials. *J Altern Complement Med.* 2009;15(11):1171-1186.
115. Yeung WF, Chung KF, Poon MM, et al. Acupressure, reflexology, and auricular acupressure for insomnia: a systematic review of randomized controlled trials. *Sleep Med.* 2012;13(8):971-84.
116. Lan Y, Wu X, Tan HJ, et al. Auricular acupuncture with seed or pellet attachments for primary insomnia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2015;15:103.