

PSİKOBİYOTİKLERE GÜNCEL YAKLAŞIM

Kübra Kamile Yılmaz¹, Serdal Ögüt^{2*}, Ayşe Demet Karaman³

^{1,2,3}Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, AYDIN

*serdal.ogut@adu.edu.tr Başlıca yazarın mail adresi

Özet – Ruh sağlığının üzerinde beslenmenin etki mekanizması karmaşık olmasının yanı sıra beslenmede yapılan en ufak bir değişiklikte bireyin duyu durumunda önemli ve etkili değişiklik yaptığı bilinmektedir. Son yıllarda psikobiyotikler hakkında yapılan çalışma sayısının artmasıyla birlikte psikobiyotik içeren besinlere ilgi artmıştır. Günlük tüketilmesi gereken miktarda alındığında ruh sağlığı üzerinde yararlı etkisi olan canlı organizmalara psikobiyotik olarak tanımlanmaktadır. Probiyotiklerin bazıları, nöroaktif bileşikler oluşturarak öncelikle depresyon ve kaygı gibi stres ile ilgili bozukluklarda davranışsal etkisi olduğu görülmüştür. Fakat probiyotiklerin tamamı benzer olmamasına rağmen bazıları psikobiyotik özelliğe sahipken bazıları psikobiyotik özelliğe sahip değildir. Sindirim sisteminde oluşan fermantasyon tepkimesiyle meydana gelen metabolitler, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini vasıtasıyla fiziksel ve ruhsal sağlıkta yarar sağlamakta, ruh sağlığı bozukluklarının tedavisinde farklı yaklaşımların oluşmasına sağlamaktadır. Probiyotik sınıfına yeni dahil olan psikobiyotiklerin araştırılmalarının nörodejeneratif hastalıkların ve çeşitli ruh sağlığı bozukluklarının tedavi protokolleri için umut verici olmaktadır.

Anahtar Kelimeler- Psikobiyotikler, Probiyotikler, Diyet, Beslenme, Nörodejeneratif Hastalıklar, Sağlık

I. GİRİŞ

Yaklaşık olarak 2500 sene önce Hippocrates tarafından “besinler ilacınız, ilacınız besinler olsun” sözü ortaya çıkmıştır. Bugünlerde ise, kalp, kardiyovasküler hastalıklar ve obeziteye bağlı hastalıkların artmasından ötürü, bireylerin fonksiyonel gıdalara ve besin desteklerine yönelimi artmıştır. Fonksiyonel besinler, besin grupları sağlamlarının ilerisinde, bireylere, ek sağlık yararları da sağlar. Bu besin grubu içerisinde, liflerden minerallere kadar birçok farklı besin ve besin öğelerini kapsar. Bunlar içerisindeyse, probiyotik besinler, sağlık faydaları sebebiyle çoğalan tüketici isteğine bağlı olarak, farklı bir önem taşımaktadır. Güncel yapılan çalışmalara göre, probiyotiklerle bağdaştırılan yeni kavramlar ortaya çıkmıştır. Bunlar postbiyotik, psikobiyotik ve paraprobiyotik gibi farklı kavramlardır [1].

Bireyler sağlıklı beslenme hususunda bilinçlendikçe istekleri de aynı oranda artmaktadır. Sağlığadairpozitif etkileri ve türlü hastalıklara karşı

koruması kanıtlara dayanılarak ortaya konulmuş canlı mikroorganizmalarla zenginleştirilerek, taze tüketilen gıdalar, kişiler tarafından gittikçe daha fazla talep edilmektedir. Son zamanlarda bu ürünlerin zenginleştirilmesinde kullanılan canlı mikroorganizmaların bazısının psikiyatrik hastalıkların tedavisinde etkili olabileceği mühim bir konu olmuştur. Sindirilirken barsak bakterileriyle etkileşerek zihinsel olarak sağlıklı faydası olan canlı probiyotik bakterilere, “psikobiyotik bakteriler” diye adlandırılır. Psikobiyotikler; hem ruh ve sinir hastalıklarının tedavisinde etkili olup hem de vücutta probiyotiklerin gibi etki sağlamaktadır. Bu etkiler, gastrointestinal sistemin (GIS) düzeltilmesi, immün sistemin gelişmesi, total kolesterol düzeyinin ve tansiyonun düşürülmesi ve kemik erimesi ile türlü kanser türevlerine karşı koruyucu, hatta tedavi edici etkilerdir. 2013 senesinde ilk kez tanımlanan psikobiyotiklerin etki mekanizması ve gıda takviyesi olarak kullanılması ile elde edilen bulgulara dair bilgiler, daha sonra yapılan çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır [2].

Son zamanlarda yapılmış klinik çalışmalar, yaşam tarzının ve besin almanın konakçının sağlığıyla önemli ilişkisinin olduğunu göstermiştir. Bu durumda karbonhidratlar, proteinler, yağlar, vitamin-mineraller, antioksidanlar ve fenolik bileşikler, probiyotik, prebiyotik, sinbiyotik, postbiyotik ve psikobiyotik bakterilerin sağlık hakkında yararlı unsurları içeren fonksiyonel besinlerin ehemmiyeti, araştıranlar, üretenler ve tüketenlerce daha çok ilgi görmektedir. Probiyotikler, prebiyotikler ve postbiyotikler, doğal, takviye edilen, iyileştirilen ya da zenginleştirilen olarak sınıflandırıldığı gibi biyoaktif bileşenler içerir. Bu gıdalar, temel besleyici özelliğine ek olarak sağlık faydalar sağladığı kabul görmekte ve sağlık hakkında etkileri halen daha araştırılmaktadır [3]. Bilhassa son günlerde, zihinsel sağlık üstünepozitif tesiri olan psikobiyotik bakteriler içeren gıdalara alaka artmıştır. 2013 yılında psikiyatrist Dinan ve arkadaşları psikobiyotik terimini ilk kez kullanmıştır. Dinan, fermente süt mamullerinin hayvanların davranışları üstündeki farklılıklara yol açtığını ve bağırsak florasının beyin etkinliğini üzerinde tesiri olduğunu bildirmiştir. Psikobiyotikler; yeterli miktarda tüketildiğinde mental sağlık üzerine olumlu etkiler sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır [4]. Bu çalışmada yeni bir kavram olan psikobiyotiklerin sağlık üzerine yararlı etkileri, depresyon ve anksiyete gibi nörodejeneratif hastalıklarına karşı etki mekanizmaları ve konuyla ilgili şu zamana kadar gerçekleştirilmiş klinik araştırmalar derlenerek psikobiyotiklerin anlaşılmasının sağlanması amaçlanmaktadır.

II. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada web üzerinden postprobiyotik, beslenme, sağlık anahtar kelimeleri ile araştırma yapılmış ve literatürde bulunan tam metin bildiri, araştırma ve makaleler derlenmiştir.

III. BULGULAR VE TARTIŞMA

1. Probiyotikler

Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Bilimsel Derneği (ISAAP) probiyotikleri, yeteri

kadar uygulandığında konakçı sağlığında pozitif olarak etki gösteren “canlı organizmalar” şeklinde açıklamıştır. Bugün ise Probiyotikler, “Yeterli miktarda uygulandığında konakçı sağlığında pozitif olarak etki gösteren canlı mikroorganizmalar” şeklinde tanımlanmaktadır [4]. Türk gıda kodeksi yönetmeliğine göre beslenme ve sağlık bildirimleri gıdanın probiyotik niteliğe sahip olabilmesi minimum 1.0×10^6 kob/g canlı probiyotik mikroorganizma bulundurması gerektiğini bildirmiştir [5]. Belirli kriterler ile bir bakteri probiyotik olarak tanımlanabilir. Bu belirli kriterlerden birincisi konakçıya yabancı bir tür olmaması yönündedir. İnsanlar üzerinde sindirim sistemi içerisinde mevcut başlıca probiyotik bakteriler Bifidobakterium ve Laktobasillus çeşitleridir. Bu sebepten dolayı insanlarda kullanılan probiyotikler çoğunlukla bu familyalara sahiptir. Bu duruma karşılık olarak Laktobasillus ya da Bifidobakterium familyasından değilse de yine de probiyotik olarak kullanılan farklı bakterilerde mevcuttur. İlave olarak, Laktobasillus ya da Bifidobakterium familyasından olup kişiler tarafından kullanıldığında probiyotik etki göstermeyen laktobasillus türleride mevcuttur. Öte yandan başka bir önemli konu ise kişinin sağlığını negatif şekilde etkilememesi yönündedir. Bu sebepten dolayı konakçıya özgü bakteri tercihi 5 önem sunmaktadır [6].

Aşağıdakilerde bir bakteriyi iyi bir probiyotik olarak tanımlayabilmek için zorunlu diğer kriterler belirtilmiştir;

1. Mide asitlerine ve safraya yönelik direnç sağlama ve yeterli dozlarda bağırsağa ulaşması,
2. Barsak mukozasına yeterince bağlanması,
3. Nörotransmitterlerin üretimi gibi GİS’de metabolik faaliyet gösterilmesi,
4. Patojen bakterilere zıt antimikrobiyal faaliyet gösterilmesi,
5. Kalın bağırsaktaki pH değerini azaltma [7].

Daha sonraki senelerde yapılan bilimsel gözlemlerde probiyotikler; yeterince ($\geq 7 \text{ Log}_{10}$ kob/g-L) kullanıldıklarında sağlığa pozitif etki gösteren mayaları ve bakterileri barındıran canlı mikroorganizmalar şeklinde açıklanmıştır [8].

Tablo 1. Probiyotik bakteriler

Lactobacillus türleri	Bifidobacteria türleri	Gram-Pozitif Kok'lar
Lactobacillus bulgaricus, Lactobacillus scellebiosus, Lactobacillus delbrueckii, Lactobacillus lactis, Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus brevis, Lactobacillus casei, Lactobacillus curvatus, Lactobacillus fermentum, Lactobacillus plantarum, Lactobacillus johnsonii, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus salivarius, Lactobacillus gasseri	Bifidobacterium adolescentis, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium infantis, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium thermophilum	Lactococcus lactis Subsp. Cremoris, Streptococcus subsp. Thermophilus, Enterococcus faecium, Staphylococcus diacetylactis, Staphylococcus intermedius

Bugün kültürümüzde daha çok kabul gören peynir, yoğurt, turşu, kıymız, kefir, bira, şarap, ekmek vb. gıdalar Laktobasiller, Bifidobakteriler, Streptococcus, Enterococcus gibi bakterileri bulundukları için probiyotiklerin gıdasal kaynaklarını oluşturmaktadır [9]. Hamileler üzerine

yapılan bir araştırma da hamilelerin 14-16. Haftalarında verilen Lactobacillus rhamnosus HN001'in doğumdan sonra depresyonda etkisi değerlendirilmiş, probiyotik tedavi uygulanan hamile kadınların ortalama olarak daha az depresyon ve anksiyete skorlarının mevcut olduğu saptanmıştır. Probiyotiklerin doğumdan sonra depresyonun tedavisi ve engellemesi için ümit verici olabileceği ve probiyotiklerin ruhsal olarak iyileşmede pozitif yarar gösterebileceği saptanmıştır. Yapılan araştırmalar neticesinde probiyotiklerin insan sağlığı üstünde birçok yararlı etkisi olduğu gözlemlenmiştir (Göktaş ve diğerleri, 2020) Yeni nesil probiyotikler olarak; psikobiyotikler, postbiyotikler, gerobiyotikler, biyoterapötikler probiyotiklere ilaven yenilikçi anlamlar yazında yer almıştır (Gökırmalı ve diğerleri, 2021).

2. Prebiyotikler

Probiyotikler tarafından fermente edilebilen sindirim sistemi mikroorganizmaların aktivitesini etkileyerek insan vücudunun sağlıklı ve iyi olmasını sağlayan besinler prebiyotik olarak tanımlanmaktadır [9]. Prebiyotikler yararlı bakteriler tarafından üretilen ve bulunan enzimler seçici olarak kullanıldığından dolayı bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı olmasına yarar sağlamaktadır. Prebiyotiğin günlük tüketim miktarı hastalıklara ve kişiye göre çeşitlilik göstermektedir. Fakat ortalama olarak prebiyotik tüketimi günlük 2-20 gr arasında olması tavsiye edilir. Birçok prebiyotik türü vardır besinlerde en çok bulunan türü oligosakkaritlerdir. Prebiyotikler bağırsak bakterilerinin aktivitesinin artışı sağlar ve patajen olmayanların kolonizasyonunu sağlar, fermente olabilmeyen karbonhidratlar olarak tanımlanır. Prebiyotiğin besinsel kaynakları disakkarit formunda olan laktulac, inülin, oligosakkaritler, oligofruktoz ve kurubaklagillerde bulunan galaktoz içeren galaktooligosakkaritlerdir [10].

Birçok besin prebiyotik olarak görev almakta ve bağırsaktaki faydalı bakterilerin besin kaynağıdır. Bu besinler fermente süt ürünleri, miso (fermente edilmiş soya fasulyesi), sake (Japonların pirinç ve tahıl tozundan yapılan ulusal içkisi), bal,

soya sosu vb. besinler, kimçi, fermente edilmiş balık yağı gibi besinler, lif oranından zengin baklagil tohumları, buğday türleri gibi ürünlerdir. Bir bireyin günlük prebiyotik ihtiyacını karşılamak için bir tabak pırasa içeren yemeği, 90 gram muz, 75 gram soğan ve bir küçük boy sarımsak tüketerek bu ihtiyacı karşılayabilmektedir [10].

Anne sütü, bağırsak mikrobiyotası ile alakalı yabancı bakteri ve toksinlerin sindirim sistemi ile solunum sistemi mukozasına yapışması ve çoğalması, içerdiği oligosakkaritler ile sağlayan prebiyotikler için önemli bir besindir. Anne sütündeki oligosakkaritler çözünür bir reseptör gibi davranarak bebeğin kolerasını ve idrar yolu enfeksiyonlarına karşı korunmasını sağlamaktadır. Fruktooligosakkaritler fermente olduklarında kalsiyum, magnezyum gibi birçok minerallerden vücudun yararlanması sağlar, kan glikoz ve kolesterol seviyelerini düşürmektedir. Kısa zincirli yağ asitleri fermentasyon sonucu meydana gelir sodyum ve su emilimini artırır, ayrıca ileal ve kolonik epitel hücrelerin artmasını sağlar. Sindirim sistemi motilitesinin dengelemenin yanı sıra, mukozada kan dolaşımını sağlayarak, kolon epiteli üzerinde trofik etki oluşturur [11].

3. Sinbiyotik

Sinbiyotik bileşikler, mikroorganizmaların arasında oluşan sinerji etkinliği ile beraber intestinal mikroflorayı düzenlemektedir. Bugün prebiyotik besinlere 10 g/kg'dan düşük prebiyotik eklenmesiyle oluşturulan birleşime, synbiyotik denilmektedir. Lactobacillus türü bakteriler + inulin, Streptococcus, Bifidobacterium ve Lactobacillus türü bakteriler + FOS, Bifidobacterium, Enterococcus ve Lactobacillus türü bakteriler + FOS, Bifidobacterium ve Lactobacillus türü bakteriler + oligofruktoz, Bifidobacterium, Enterococcus ve Lactobacillus, türü bakteriler + inulin birey besin tüketiminde sinbiyotik etki oluşturan ve sık uygulanan pro ve prebiyotik birleşimlerdir. Sinbiyotikler; yeteri kadar alındığında (6-8 Log₁₀ kob/g-L) konakçının sağlığını pozitif yönde etkileyen prebiyotik

mikroorganizmaların ve prebiyotik kaynağına bağlı olarak yine yeteri kadar alındığında (2.5-10 g/gün) sindirim mekanizmasındaki mikroorganizmaların etkinliğini seçici şekilde uyaran, mide-bağırsak mekanizmasında sindirimi gerçekleştirilmeden kolona varan, bu kısımda fermentesi gerçekleşen ve konakçı sağlığına fayda gösteren prebiyotiklerin kombine olarak birlikte kullanımlarını ifade etmektedir. Sinbiyotikler yardımıyla prebiyotik mikroorganizmaların ve prebiyotiklerin ayrı olarak faaliyetlerinin, beraber kullanımlarıyla artırılması gerçekleştirilmektedir [12].

4. Postbiyotik

Postbiyotikler, prebiyotik bakteri fermente işlemi ile oluşturulan metabolitler/yan ürünler, bu prebiyotiklerin hücresel bileşenleri ya da metabolik etkinliğini yükselten etkenler olup, ayrıyeten “biyojenikler”, “parabiyojenikler” ve “canlı olmayan prebiyotikler” şeklinde de açıklanmaktadır. Konakçıya direkt ya da indirekt şekilde katkı gösterebilen bu ögeler, prebiyotik mikroorganizmalar vasıtasıyla fermente işlemi esnasında doğal şekilde veya laboratuvar şartlarında yapay bir biçimde oluşturulabilmektedirler. Postbiyotikler kavramı kısa zincirli yağ asitleri, bakteriyosinler, organik asitler, enzimler gibi teikoik asit, hücre metabolitleri, ekzo ve endopolisakkaritler gibi hücre fraksiyonları ve pasif durumda olan mikrobiyel hücreleri de kapsamaktadır. Bağırsaklardaki mikroorganizmalar aracılığıyla salgılanması gerçekleşen bu ögeler, faydalı mikroorganizmaların gelişiminde etkili olmakta, hücreler arasında iletişimi kuvvetlendirmekte, uygun miktar ve sürelerde alındıklarında terapötik reaksiyon sağlamaktadırlar. Son senelerde prebiyotik, prebiyotik ve postbiyotiklerin sağlığın korunumu ve geri dönüşümündeki reaksiyonları incelenerek, prebiyotikler ve postbiyotikler farklı işlevsel besin formülasyonlarında, veterinerlik ve eczacılık ortamlarında uygulanmaktadır. Bu nedenden dolayı postbiyotiklerin sağlık üzerine koruyucu, önleyici ve tamamlayıcı sistemlerinin incelenmesi de önem oluşturmaktadır [13].

5. Psikobiyotikler

Psikobiyotikler, bağırsak florasına kolonize olarak nöronal fonksiyonlar üzerinde doğrudan ve dolaylı olarak olumlu etkiler oluşturan canlı bakterilerdir. 2013 yılından beri, psikobiyotikler adı altında yeni bir alt probiyotik türü ortaya çıkmıştır. Bu psikobiyotikler uygun tutarda kullanıldığında psikopatolojide olumlu psikiyatrik sonuç yaratan probiyotik olarak tanımlanır. Bir psikobiyotik , yeterli miktarda kullanıldığında, psikiyatrik hastalıkları olanların olumlu yönde etkilenen canlı bir organizmadır. 2018 yılında Morshedi ile arkadaşlarının yaptıkları tanımlamalara göre “bağırsak-beyin aksını etkileyen probiyotik ve prebiyotiklerin tamamı “şeklinde tanımlama yapmışlardır [25]. Bu yapılan tanıma ek mikrobiyom ile psikolojiyi etkileyen tüm maddelerin potansiyel psikobiyotik olduğu varsayılmaktadır [14].

Psikobiyotik bakteriler önceden alındığında, kommensal barsak bakterileriyle etkilenme yoluyla barsak-beyin aksüstünde etki eden γ -amino bütirik asit (GABA)ve serotonin gibi nörotransmitter öncül maddeler üretilerek zihinsel sağlık üstüne faydalar sağlayan bakteriler “probiyotikler” olarak adlandırılmıştır. Bifidobacterium Infantis, Lactobacillus Rhamnosus, Lactobacillus Casei, Lactobacillus Helveticus ile beraber Bacillus Longum psikobiyotikler arasında gösterilebilir [15]. Psikobiyotiklere örnek olarak Bifidobacterium infantis, Escherichia bacillus Saccharamtres Candida Streptococcus örnek verilebilir. Psikobiyotikler, bazı nörotransmitterleri üretir. Bunlar; serotonin öncüsü olarak bilinen aminoasitriptofan,L-3,4-dihidroksifenilalanin (DOPA)ile dopamin öncüsü olarak billinen bir diğer aminoasit tirozin ve GABA’dır. Bu nörotransmitterler beyin-barsak aksı üzerine etkisi vardır. Bu etkiler, duygu durumunu iyileştirmek, anksiyeteyi azaltmak ve hafızayı güçlendirmektir. Duygu durumun üzerine pozitif etki taşıyan bu probiyotikler bireylerde psikolojik olarak iyi hal sağladığı varsayılmaktadır. Güncel çalışmalara göre; barsaktaki iyi bakterilerin artması kortizol düzeyi ve iltihabın azalabileceği, anksiyete ve depresyonun bulgularının hafifleyeceği, barsaktaki yararlı bakterilerin artması iltihap ve kortizol

düzeinin azalttığını, anksiyete ve depresyon semptomlarını düşürdüğünü, stres reaktivasyonun azaldığını, hafızayı güçlendirdiğini hatta kaygı ve duygu durum bozukluklarını, sosyal endişeyi azalttığını gösterilmiştir [16].

Psikobiyotik bakteriler, nöroimmün ve barsak-beyin ekseninin hem kontrolünü hem de düzenlenmesini sağlayan etkilerine ilave olarak, duygu durum bozukluklarda ve bağışıklık sistemdeki en etkili rolüyle beraber sinir sistemindeki bozukluklarda etkili rolü üstlenmektedir [17]. Enterik sinir sistemi ve vagus siniri bağırsağı merkezi sinir sistemine bağlar. Bağırsak mikroplarının kontrolü altındaki enterositlerden mikrop türevi nörotransmitterler veya nöroaktif moleküller, bu bağırsak-beyin ekseninin nöral sinyalleşmesini etkiler. Proinflamatuvar, antiinflamatuvar ve serotonerjik sinyaller, uyku, iştah, ruh hali ve bilişi modüle etmek için zorunludur. Deneysel olarak, değiştirilmiş bağırsak florasına sahip fareler (vankomisinin neden olduğu) ve mikrop içermeyen fareler (bağırsak florasından yoksun), dışkı nakli ile eubiosis’in restorasyonunda tersine çevrilebilen anksiyete, depresyon ve anormal stres tepkisi özellikleri sergiledi. Ek olarak, dışkı naklinin donör farelerin kişiliğini mikropsuz alıcı hayvana yeniden atadığı bulundu. Psikobiyotikler hayvan modelinde cesaret verici sonuçlar gösterse de, insan üzerindeki araştırma verileri yetersizdir. Probiyotik alan hastalarda anksiyete, depresyon ve barsak iltihabında azalma bildirilmiştir [22]. Ön çalışmalar, sınırlı sayıda da olsa, bu bakterilerin anksiyolitik ve antidepresan aktivitelere sahip olduğunu bulmuştur [23] .

Latince”mens sana in corpore sano” şeklinde söylenen “ sağlıklı bir bedende sağlıklı bir zihin “ ifadesi fiziksel aynı zamanda psikolojik sistemlerin birlikte bağlantılı olduğunu göstermektedir. Mikrobiyota , beyin-bağırsak aksı ile ilgili yapılan son çalışmalar bağırsak mikrobiyotasında konakçı ile zihinsel ve ruhsal bir etkileşim ilişkisini bildirmektedir. Son 10 yıl içerisinde yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının stres, OSB, anksiyete, depresyon, duyarlılık, şizofreni, alzheimer, parkinson gibi hastalıkların arasında ki ilişkiyi tartışmaktadır [24].

5.1. Psikobiyotik İçeren Besinler

Birbirinden farklı psikobiyotik türleri bağırsak mikrobiyotasını düzenler ve bunu konakçıdan aldığı gıdaları kullanarak yapar. Probiyotiklerden zengin diyet ve fiziksel aktivitenin eş zamanlı uygulanması mikrobiyom bağırsak – beyin aksı işlevini düzenleyerek, konakçının ruh sağlığının etkilendiği gözlemlenmiştir [9]. Psikobiyotikler, konakçıya fermente sebzeler, kefir, yoğurt, peynir gibi probiyotik besinler veya kapsül formu ile ulaştırılabilir. Yapılan araştırmalarda standarlize ve kontrol edilebilirliği yüksek olduğundan tablet , kapsüller veya toz formu halinde probiyotik formları mevcuttur. Piyasada ki probiyotikler tek suş veya çeşitli suş içermektedir. Mide asidine karşı dirençli olan kapsüller en yaygın formülasyon biçimidir [10]. Fermente edilmiş süt ürünleri ile faydalı bağırsak bakterileri konsantrasyonu ilişkisi incelendiğinde süt ürünü olmayan fermente besinlerde ve bitkilerin içerisinde bulunan prebiyotiklerin bağırsak mikrobiyotası üzerinde yararlı olabileceği bildirilmiştir [11].

Depresyon semptomları laktik asit bakterileri ile tedavi edilmesi çalışmaları 1910 senesinde başlamıştır. Yüzyıllardır Doğu Avrupa, Mısır ve Türkiye’de tüketilen kefirin yararlı etkilerini önemle belirtmektedir. Yapılan çalışmalarda akıl sağlığı ve bakterilerle alakalı eskiden bulunan bulgular tekrardan keşfedildi. Spesifik bakteriler ile stres durumunda kaygıyı azaltmak, direncimizi arttırmak ve ruh halimizi iyileştirmek vb. durumlarda zihin sağlığı üstünde olumlu etkileri vardır [12].

Tablo 2. Psikobiyotik suşlar

Psikolojik Durum	Etkin Psikobiyotik Suş
Anksiyete	Lactobacillus fermentum NS9 Lactobacillus casei strain shirota Lactobacillus rhamnosus (JB-1) Lactobacillus helveticus ROOM 52 Bifidobacterium breve 1205 Bifidobacterium Infantis Bifidobacterium longum 1714

	Bifidobacterium longum NCC3001 Bifidobacterium longum R0175
Depresyon	L. acidophilus Lactobacillus acidophilus W37 Lactobacillus brevis W63 Lactobacillus casei Lactobacillus casei Shirota Lactobacillus casei W56 Lactobacillus gasseri OLL2809 Lactobacillus helveticus NS8 Lactobacillus lactis W19 Lactobacillus lactis W58 B.infantis Bifidobacterium bifidum Bifidobacterium bifidum W23 Bifidobacterium lactis W52 Bifidobacterium longum R0175
Stres	L. casei strain Shirota Lactobacillus helveticus Lactobacillus helveticus R0052 Lactobacillus plantarum PS128 Lactobacillus Rhamnosus Bifidobacterium infantis Bifidobacterium longum R0175

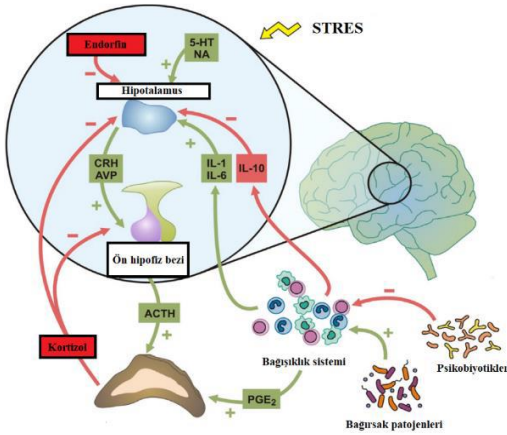
(Küçükvardar, 2021)

5.3. Psikobiyotiklerin Etki Mekanizması

Psikobiyotikler, nöronların kendi arasında ya da nöranlar ile diğer hücreler arasında ki iletişimi sağlayan kimyasal nörotransmitter madde ve proteinler üzerine düzenleyici rol oynamaktadır. Bu nörotransmitterler, nöroendokrin sistemi etkileyip kan yoluyla beyinle iletişime geçtiğinden önemlidir. Mikrobiyota, beyin-bağırsak aksı modüle faktörleri arasında yer alan, böbrek üstü bezlerinin sentezlediği kortizol (stres hormonu) salınmasında mikrobiyota fonksiyonlarını düzenleyerek bağışıklık hücreleri üzerine etkili olabilmektedir. Vücutta yer alan bazı bakteri türleri ile

GABA(gamaaminobütirik asit), histamin, BDNF (beyin türevli nörotrofik faktör) , serotonin, asetilkolin, katekolominler, melatonin gibi hormonlar üretilmektedir. Bahsi geçen nörolojik hormonlar duygu durum değişikliği, öğrenme, hafıza , bilişsel işlev süreçlerini içeren farklı aşamalarda etkili olmakta, priferik sistemik etkiler ile beyin ve davranış fonksiyonları üzerine rol oynayabilirler. Yapılan araştırmalarda sinir inhibisyonu ile nörotransmitter olarak görev yapan gamaaminobütirik asit anksiyeteyi aynı zamanda stresi azaltıcı etkisinin olduğu saptanmıştır [13].

Bağırsaklarda ki mikrobiyaa dengesinin sağlanması ve majör depresyon oluşumu arasında ki ilişkinin en büyük etkenlerinden biri stres faktörünün azaltılması ile arasında ilişki bulunmaktadır. Stres durumunda, bağırsak bariyeri kortikotropin salgılayan hormon(CRH) ile vazopressin salınımını artırıp, interlökin-1 ve inerlökin-6 seviyelerii yükseltmekte , hipotalamik hipofiz adrenali (HPA) aktivie etmekte aynı zamanda proinflamatuvar sitokinlerin fazla salınımına neden olmaktadır. Bağışıklık sisteminin aktivitesi ile üretilen PGE2, ön hipofiz bezini doğrudan uyararak aşırı miktarda üretilen inflamatuvar sitokinlerin modülasyonu sağlamaktadır. Psikobiyotikler, antiinflamatuvar stokin olan interlökin-10 düzeyini artırarak, proinflamatuvar sitokin seviyelerinin azalmasını, HPA aktivitelerinin baskılanarak stres durumunun kontrolünü sağlamakta ve bağırsak bariyer fonksiyonlarını iyileşmesini sağlamaktadır [14]. (Şekil 1).



(Dinan ve diğerleri, 2013).

Şekil 1. Psikobiyotiklerin stres faktörü üzerine etkisi

3. KLİNİK ÇALIŞMALAR

Bağırsak mikrobiyatasının beyin fizyolojisini, ruh ve sinir sağlığını etkileyebileceği kavramı uzun zamandır tartışılmaktadır. 20 yy'ın başlarında İngiliz Dr.G.Porter Phillips'in yürüttüğü çalışmada, majör depresyon belirtilerinin laktik asit bakterilerini içinde bulunduran jelatin peynir altı suyu formülasyonu ile tedavisi tavsiye edilmiş ve laktik asit bakterilerinin makro ve mikronutrientlerin hızlı bir şekilde emilimini sağladığını, ek olarak bağırsak kanalından absorbe edilen toksin konsantrasyonunu azaltarak hastalığın iyileşme şansını arttırdığı bildirilmiştir. Zamanla yürütülen çalışmalar ile bağırsaklardaki bakterilerin konakçıda üretilenlere benzer olarak nöroaktif bileşikler sentezleyebildiği ve yeterli ve dengeli beslenme ile takviye edilen probiyotiklerin bilişsel hastalıkların gelişimini engelleyebileceği ya da tedavisine yardımcı olabileceği bildirilmiştir [15].

Yapılan bir araştırmada uygun olan hasta bireyler psikobiyotik oral süspansiyon (POSG) grubu; tıbbi beslenme ve diyet tedavisi grubu (DTG); tedavi grupları şeklinde üçe ayrılmıştır. Tüm grupların vücut kompozisyonu değerlendirilmiş ve psikolojik süreçleri takip edilmiştir. Sonuçlar; Hamilton anksiyete ölçeği (HAM-A), POSG (p=001) ve CTG (Kombine Tedavi Grubu) (p=004)'deki tedavilerden sonra tüm çalışma grupları için toplam puanın anlamlı düzeyde azaldığını saptanmıştır. POSG veya CTG'deki endişeli deneklerde HAM-A puanında azalma ve POSG'de (p=003) ve CDG'de (p=001) HAM-A için pozitif deneklerde anlamlı düzeyde azalma gözlemlenmiştir [4]. Son zamanlarda yürütülen bir meta-analizde toplam 1.349 katılımcı içeren on çalışmanın değerlendirilmesi yapılmıştır. Genel olarak, psikobiyotikler, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında depresyonu tanısı almış hastalarda semptomların giderilmesinde başarılı olmuşlardır. Bununla beraber, psikobiyotik verilen sağlıklı insanlarda ruhsal 30 durumda herhangi bir değişiklik olmadığı gözlemlenmiştir [7]. Probiyotiklerin insanlarda depresyon semptomlarını önleme etkilerini incelemek adına 2015 yılında çalışma yürüten Steenbergen ve arkadaşları, Bifidobacterium lactis ,Lactobacillus brevis W, Lactobacillus acidophilus W37, Bifidobacterium

bifidum W2, Lactococcus lactis W2, Lactobacillus casei W5 ve Lactobacillus salivarius yer aldığı karışık probiyotik kültürü, plasebo kontrollü, müdahale öncesi/sonrası ve randomize kontrollü olarak, hiçbir duygu durum bozukluğu gerçekleşmeyen sağlıklı bireylere uygulanıp 4 haftanın sonunda katılımcıların ruh hali farklılıklarını kaydetmişlerdir. Çalışma neticesinde probiyotik alımının depresif ruh hali, agresif tavırlar ve olumsuz düşünceleri azaltmada etkili olduğunu saptamışlardır [14].

Psikobiyotiklerin stresli insanlar ve hayvanlara olumlu etki ettiği gösterilmiştir. *L.bacillus casei* Shirota suşu dahil edilen fermente bir ürün olan kefir, stresli altındaki tıp öğrencilerinde strese bağlı kortizol düzeylerinin artışı engelleyen ve serotonin seviyelerini yükseltmiştir. Ek olarak, probiyotik içecek strese bağlı karın ağrısı, soğuk algınlığı gibi fiziksel semptomların azaltılmasında etkili olmuştur. Araştırmacılar, *L.bacillus casei* Shirota suşunun stres altındaki sağlıklı deneklerde fiziksel semptomlarının başlamasını engelleyen olumlu etki gösterebileceği” neticesine varmıştır [8]. Majör depresif bozukluğu indüklenen modelde 8 hafta boyunca *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. Bifidum* içeren kapsül uygulanmasının Back depresyon envanteri ölçeğinde puanların önemli ölçüde azalmasını sağlamıştır. Ayrıca plazma glutasyon seviyelerinde anlamlı düzeyde artış gözlenmiştir [10].

Yapılan çalışmada araştırmacılar, tek kör bir çalışmada, serotonin-norepinefrin geri alım inhibitörlerine (SNRI'ler) adjuvan olarak kullanılan *Clostridium (C.) butyricum* MIYAIRI 588'in, tedavide Beck Depresyon Envanteri (BDI) ve HAMD-17 puanlarını olumlu yönde etkilediğini saptamıştır.(Miyaoaka ve diğerleri, 2018) Bu formülasyonun, katılımcıların %70'inde her iki yapılan testte de değerlendirip (HAMD ve BDI) depresyon semptomlarını anlamlı düzeyde azalttığını kanıtlamışlardır. *C. butyricum* MIYAIRI 588'in *Caenorhabditis elegans*'ta yaşam süresini ve patojenler veya UV gibi çeşitli çevresel stres faktörlerine karşı direnci arttırdığı ve ayrıca farelerde antibiyotik kaynaklı mikrobiyota değişikliklerini düzenlediği de bildirilmiştir [12].Kronik psikolojik strese maruz bırakılan

farelerde, uygulanan *L. helveticus* Rosell® -52 ve *B. longum* Rosell®-175 psikobiyotik formülasyonu normal şartlarda oluşması beklenen stres yanıtını ve hipokampal bölgede etkisini önlediği saptanmıştır. Sıçanlarda uygulanan, *L. helveticus*Rosell®-52 ve *B. longum* Rosell®-175 psikobiyotik formülasyonu ayrıca şartlandırılmış defansif gömme testiyle değerlendirilmiştir. Test sonucu anksiyeteyi azaltıcı aktivite sergileyip [12]. LPS'nin neden olduğu olumsuz hafıza süreçleri ve nöroinflamatuvar sorunların ortadan kalktığı saptanmıştır.. Farelerde uygulanan psikobiyotik formülasyonun, mevcut genetik model depresyonunda davranışı etkilemeden katekolamin ve -Karbon metabolizmalarını düzenlediği gözlemlenmiştir. Karaciğer S-adenosil-metiyonin düzeyleri artıp plazma dopamin ve norepinefrin seviyelerinde azalma saptanmıştır. Neticede, dopamin ve norepinefrin düzeylerinin beyinde değişmediği ve böylece söz edilen katekolaminlerin alımının ya da metabolizmanın ekstrasöronal yollarının farklılaştığını düşündürür [13].

Psikobiyotikler artık duygusal bozukluklarda anahtar unsurlar olarak kabul edilmektedir. *L. rhamnosus* uygulanan farelerle yapılan bir deneyde, aynı kortikosteron seviyelerinde bile, sırasıyla zorunlu yüzme ve artı yükseltilmiş labirente, kontrol muadillerine göre daha az kaygı ve depresyon belirtileri sergilediler. Bu, probiyotığın HPA (hipotalamik hipofiz adrenal) eksenini üzerinde bir aşağı regülasyon etkisine sahip olduğunu düşündürür. *L. rhamnosus*'un varlığında fareler, GABA B1b'nin daha düşük hipokampal ekspresyonunu göstermiştir GABA, sinir sisteminin ana inhibitör nörotransmitteri olduğundan, psikobiyotiklerin stres, anksiyete ve depresyona verilen sistemik tepkileri kontrol etmek için yerel inhibisyon/uyarma dengesini modüle edebildiği görülmektedir [14]. Hayvan çalışmalarında psikobiyotik olarak birkaç probiyotik türü rapor edilmiştir. *Lactobacillus plantarum* PS128 (PS128) uygulaması, farelerin kaygı ve depresyon benzeri davranışlarını azaltmıştır. PS128, iltihabı ve kortikosteronu önemli ölçüde azalttı seviyeler. Dikkat çekici bir şekilde, PS128'in uygulanması, kontrol fareleri ile karşılaştırıldığında,

prefrontal korteks ve striatumda dopamin ve serotonin düzeylerini önemli ölçüde artırmıştır. Tek suş *Lactobacillus helveticus* NS8'in uygulanması anksiyete, depresyon ve bilişsel işlev bozukluğunu azaltmıştır [15]. Yapılan diğer deney hayvanları çalışmalarında psikobiyotik uygulanması, kaygı ve depresyon davranışları üzerinde devamlılığı olan bir etki göstermiştir. Probiyotik 27 *L. helveticus* ve *B. longum* kombinasyonu 30 gün boyunca uygulanmış ve plasebo grubu deneklerde probiyotik kombinasyonun günlük uygulanması, klinik depresyon ve anksiyete teşhisi şölçekleriyle değerlendirildiğinde, deneklerde psikolojik sorunları anlamlı düzeyde azaltmıştır [17].

SAĞLIK ÜZERİNE ETKİSİ

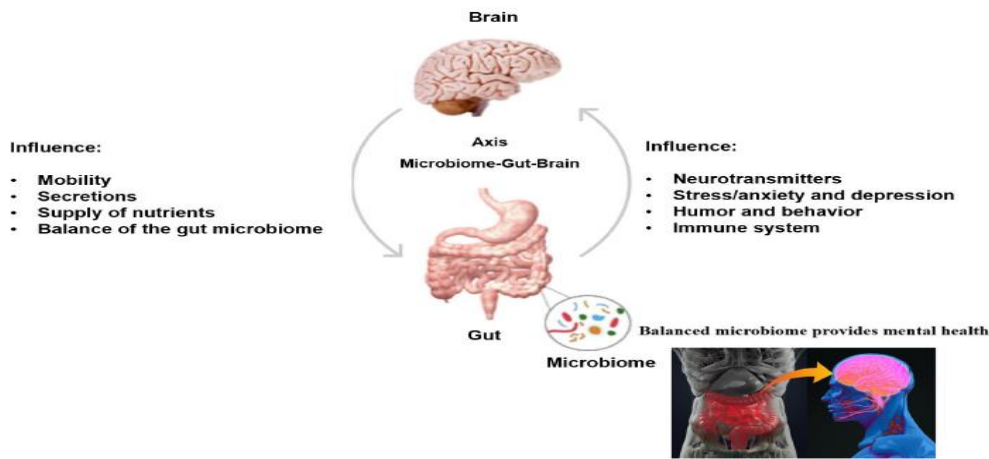
Psikobiyotik, ideal miktarda kullanıldığında konakçı organizmaların mikrobiyotisini etkileyerek zihinsel sağlıkta yararlı olabilen canlı mikroorganizmaları tanımlamak için araştırmalarda kullanılan terimdir [10]. Nörolojik ve fiziksel olarak iyilik hali sağlıklı bir zihine sahip olduğunu ifade eder. Birçok bilimsel araştırma gösteriyor ki psikobiyotiklerin depresyon, anksiyete, stres gibi psikolojik sorunlar ve bazı hastalıklarda iyileştirici bir etkisinin olduğunu belirtmektedir. Hayvanlar (sıçanlar) ile yapılan çalışmaların yanı sıra farklı çalışmalarla probiyotik mikroorganizmaların insanoğlunda psikolojik sağlık üzerinde yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Yayınlanan çalışmalardan, psikobiyotiklerin Anksiyete ve Depresyon, Alzheimer, Parkinson hastalığı, Otizm

Spektrum Bozukluğu ve Turet sendromu gibi birçok psikolojik hastalıklarda olumlu etkileri kanıtlanmıştır. [11]. Psikobiyotiklerle yapılan tedavi yöntemlerinde bağırsak-beyin çizgisinin dengesini sağlamada faydalı olunacağı gösterilmiştir. Bundan dolayı, psikobiyotikle yapılan tedavi protokolleri, zihinsel dengesizlikleri olan bireylerde daha iyi yaşam biçimini sağlaması ön görülmektedir [7].

5. NÖRODEJENARATİF HASTALIKLARDA PSİKOBİYOTİKLERİN ETKİLERİ

5.1. Psikobiyotikler; Gut-Beyin Ekseni İle İlişkisi

Yapılan eski çalışmalara göre, bağırsak sağlığının zihinsel sağlıkla çift yönlü bir düzenleyici sistem ilişkisi içinde olduğu için "Mikrobiyom-Bağırsak-Beyin Ekseni" olarak adlandırılmıştır. Bağırsak-beyin ve mikrobiyotaların arasındaki ilişki çok faktörlü oluşu ve ayrıca henüz daha iyi bilinmemesine rağmen bağırsak-beyin eksen sistemi, bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasında bir haberleşme kanalı görevi görmektedir. Bağırsak-beyin ekseni, düzensizlik varsa birkaç patofizyolojik sonuca neden olabilecek çift yönlü bir iletişim yolu sağlar. Bu bağırsak-beyin ekseni nörolojik, endokronolojik ve immün seviyelerde ayarlanır. Bağırsak-beyin ekseninin görevinin modülasyonu, bütünsel olarak stres ve davranışa verilen cevaptaki özel değişikliklerle bağlantılıdır [4]. Şekil 2' de "Mikrobiyom-Bağırsak-Beyin Ekseni" mekanizmasını göstermektedir.



Şekil 2. Mikrobiyom-Bağırsak-Beyin Ekseni Mekanizması

Mikrobiyom-Gut-Beyin ekseninde birkaç afferent veya efferent yol birbirleriyle ilişkilidir. Antibiyotik ve benzeri ilaçlar, çevresel faktörler enfeksiyöz ajanlar, nörotransmitterler, lif bileşenleri ve sitotoksinler gibi bağırsaktaki yararlı veya zararlı maddeler hakkında merkezi sinir sistemine mikrobiyotanın durumu hakkında bilgi verir. Böyle etkileyen bileşenler, enflamasyonun duygudurum bozukluğuna, depresyona ve stres artışının görüldüğü birçok bozukluğun hastalığın gelişimini etkilediği ön görülmektedir [5]. Bağırsak ve beyin arasındaki iletişimde rol oynayan bir unsurda, enflamatuvar sitokinlerin üretiminden sorumlu bağırsıklık sistemi hücreleridir. Bağırsıklık hücreleri temelde vermiformda ve ince bağırsak ile kalın bağırsağın duvarında, en çokta ince bağırsak mukozasındaki lenf düğümlerinden bulunur. Lenfatik sistemin hücreleri olan dendritik hücreler, bağırsak duvarına yakın yaşayan mikroorganizmaların çıkıntıları ile temas halindedir. Mikrobiyotanın işlevleri ve bunun sinir sistemi ile bağlantılı olarak bağırsak bariyerinin düzgün çalışması üzerindeki etkisi saptanırken temel rol vagus sinirine (X siniri) atfedilir. Vagus sinirinin temel sorumluluğundan biri beyinden bağırsaklara ve bağırsaklardan beyne sinyal iletmektir. Bu sinyaller temelde, sindirim sisteminin devamlı değişen ortamına yanıt olarak gelişen safra üretiminin, bağırsak peristaltizminin ve kan akışının düzenlenmesi ile ilgilidir. Sinyallerin iletilmesinde belirtilen önemin insan ve hayvanların psikolojik davranışlarıyla da ilişkili olduğu keşfedilmiştir. Değişikliklerin aracısının, kesilmesi mikrobiyotanın hayvanların davranışları üzerindeki etkisinin ortadan kalkmasıyla sonuçlanan vagus siniri olduğu saptanmıştır [6]. Yapılan bir çalışma, steril ortamlarda yetiştirilen ve bundan dolayı bakteri içermeyen farelerin, normal kontroller ile karşılaştırıldığında stres durumunda abartılı fizyolojik tepkiler gösterdiğini saptadı. Anormal reaksiyonlar, probiyotiğin neden olduğu bakteriyel yeniden kolonizasyonu sağlayarak tersine çevrilebilirdi. Bu bulgu, mikrobiyomun hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin gelişimine nedensel katılımını ortaya çıkardı. Bağırsak bakterilerinin adipozite, immünomodülasyon, enerji dengesi ve enterik sinir

sisteminin elektrofizyolojik aktivitesi gibi farklı fizyolojik süreçlerin manipüle edilmesinde katkı sağladığı bulunmuştur. Kommensal bağırsak bakterilerinin psikobiyotiklerle düzenlenmesi değerlendirildiğinde söz konusu psikobiyotikler öncelikle, uygun miktarlarda alındıklarında patopsikolojide pozitif psikiyatrik etkenleri oluşturan probiyotikler bakteriler olarak tanımlandı [7].

5.2. Psikobiyotikler; Anksiyete ve Depresyon ile İlişki

Sağlıklı bir zihin, hem fiziksel hemde nörolojik olarak esenliğin zihinsel halini simgeler (Dinan ve diğerleri, 2013). Psikobiyotik mikroorganizmaların oral alımının, kaygı ve depresyon semptomlarını incelemek için bir kesinlik gerektirebileceğini bildiriyorlar. Bilimsel araştırmalar, psikobiyotiklerin depresyon, kaygı ve stres durumlarında umut verici bir etki olduğunu göstermiştir [8]. 1941’ de Estes ve Skinner anksiyete ‘herhangi bir stres anında kişinin içinde bulunduğu kaygı, endişe ve bunalım durumu’ şeklinde tanımlamışlardır. Depresyon; hastalarda engellere sebep olabilen ve küresel hastalık yükünün başta gelen nedeni halinde yaygın bir zihinsel ve ruhsal bir rahatsızlıktır. Kişiler için depresyon, bir çeşit ruhsal çöküntüdür. Hayvan çalışmaları, probiyotik tüketiminin beyin fonksiyonlarını değiştirebileceği ve böylece kaygı veya depresyona benzer davranışları modüle edebileceğini göstermiştir. Psikobiyotiklerin klinik popülasyondaki depresif belirtilerin azaltmasında rol oynadığı bildirilmiştir [11].

Deneysel hayvan modellerinde yapılan çalışmalara göre çeşitli probiyotik mikroorganizma türlerinin psikobiyotik olduğu saptanmıştır. Lactobacillus suşlarının düzenli uygulanması, hayvan modellerinde kaygı ve depresyon semptomlarını azaltmıştır. Lactobacillus, inflamasyonu ve kortikosteron düzeylerini anlamlı olarak azalttı. Lactobacillus suşları, modellerin prefrontal ve çizgili korteksindeki dopamin ve serotonin seviyelerini anlamlı olarak artırdı. Günlük Lactobacillus uygulanması, hayvan modellerinde anksiyete, depresyon ve bağırsak disbiyozunu inhibe etti. Ayrıca, Lactobacillus türleri beyindeki

serotonin ve norepinefrin seviyelerini yükseltmiştir. Bifidobacterium suşları günlük kullanılarak stres, depresyon ve anksiyete belirtilerinin azaldığı tespit edilmiştir. Bifidobacterium longum'un düzenli kullanımı, kaygı semptomlarının kontrolünde etkili olmuştur [12]. Hayvan modelleri ile yapılmış çalışmalara ilave olarak, farklı araştırmalar probiyotik bakterilerinin kişilerde psikolojik sağlığın üstünde pozitif etkileri olduğu bildirmiştir. Dört hafta boyunca Bifido bakterisi suşu kullanımı sağlıklı olan gönüllü kişilerde endişe düzeylerinde azalma, ruh halinde iyileşme sergilemiştir [13].

Probiyotik türlerinden *Lactobacillus helveticus* içerenlerin, hayvan modellerinde serotonin, kortizol vd. nörotransmitterleri etkileyerek stresle ilişkisi olan depresyon ve anksiyete belirtilerini azalttığı bildirilmiştir. *L. rhamnosus* R0011 bakterisiyle birlikte uygulanan *L. helveticus* R0052 bakterisi, hipotalamik hipofiz adrenali eksen fonksiyon bozukluğu ile bağışıklığın yeterli olamaması farelerde endişe gibi davranışlarını, öğrenmeyi, bellek bozukluklarının düzenlenmesi üzerine etkili olduğu örnek olarak verilebilir [1]. Psikobiyotik mikroorganizmalar 16, 21 ve 28 günde 10⁹ CFU/mL popülasyona uygulanmış, anksiyete ve depresyon semptomlarında azalma gözlemlenmiştir. Probiyotik kapsüller ve yoğurtların yer aldığı bu iki psikobiyotiği kullanan petrokimya çalışanları, kaygı ve depresyonu parametrelerini değerlendirerek daha iyi sağlıklı bir durum sergilemiştir [4]. *Lactobacillus plantarum* kullanılan bir diğer çalışmada, saf erişkin sıçanlar ile erken hayat stresine maruz kılınan sıçanlar üzerinde yapılmış testler sonucunda iki deney grubu da bir noktadan bir noktaya gitmek için vücudun başvurduğu hareketleri arttığı tespit edilmiştir. Ek olarak bu iki denek sıçanlarda dopamin düzeyinin arttığı, erken hayat stresine maruz kılınan sıçanlarda total kortikosteron, total inflamatuvar sitokin ve anti-inflamatuvar sitokin düzeylerinin azaldığı görülmüştür ve saf erişkin sıçanlarda ise serotonin düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. Sonuçta saf yetişkin farelerde anksiyete, erken yaşam stresine maruz bırakılan farelerde ise depresyon ve bu gibi davranışların anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlenmiştir [7]. Yirmi sekiz gün

boyunca Bifidobakteri suşu uygulanan sağlıklı olan gönüllü bireylerde kaygının azaldığı, duygu durumlarının daha iyi bir hal aldığı gözlemlenmiştir. Farelerde günlük olarak *Lactobacillus* tüketmek anksiyete ve depresyonu azaltmıştır. Ayrıca, *Lactobacillus* suşları beyinde serotonin ve noradrenalin nörotransmitter seviyelerini yükseltmiştir. Bifidobacterium suşlarının günlük alımı stres, depresyon ve anksiyete semptomlarını azalttığı bildirilmiştir [10]. İnsanlarda depresyon ve anksiyete konusunda yapılan araştırmada, probiyotik suşları içeren fermente süt ürününün tüketimi, beyin aktivitelere ya da duygusal olarak dikkat gerektirilen görevler üzerine tesiri araştırılmıştır. 4 hafta boyunca, sağlıklı kadın deneylerinin (yaş ortalamaları 30), 12 denekte Bifidobacterium animalis subsp. lactis, Streptococcus salivarius subsp., *Lactobacillus delbrueckii* subsp. ve *Lactococcus lactis* taşıyan fermente süt ürünü, 11 denekte fermente olmayan süt ürünü uygulanmıştır. 13 denekte ise herhangi bir müdahale edilmeyip kontrol grubu olarak belirlenmiştir. Araştırma sonucu, fermente süt ürünü tüketiminin, sağlıklı kadınlarda beyin aktivitesini olumlu düzeyde etkilediği tespit edilmiştir. Araştırmacılar, çalışmada uygulanan probiyotiklerin, kişilerde bağırsak ile beyin etkileşiminin öncelikle tespit edildiğini ve uygulanan metodun, insanlardaki stresli ruh halini ya da anksiyeteyi düzenlediği bir metod olduğunu bildirmişlerdir [4].

Klinik araştırmalar, PS128, *Lactobacillus plantarum* 299, Lacto GG, ProbioStick ve Vivomixx® Probiotiv'in içerdiği probiyotik takviyenin depresyon ve anksiyete ile mücadeledeki etkileri incelendi. Çalışmada insanlarda stres durumu ve ruh hali değerlendirildi. Oluşan serotoninin neredeyse %95'i, bağırsak-beyin eksenine modüle edilmesi ile ilişkili bağırsak enterokromaffin hücrelerinden ve nöronlardan elde edilir. Ayrıca, serotonin beyin yolakları ruh halinin düzenlenmesinde rol oynar [5]. Smith ve ark. 2019 yılında 142 makale taramış ve bu çalışmalardan 12 tanesini dahil etme kriterini karşılamıştır. Belirlenen 12 çalışmanın dokuzu birbirinden farklı oluşturulan probiyotik suşların etkinliğini değerlendirirken, sadece iki tanesi sinbiyotikleri ve biri prebiyotikleri

değerlendirdi. 12 çalışmadan altısı probiyotiklerin depresyonu azalttığını bulurken, iki çalışma probiyotiklerin kaygıyı azalttığını bulunmuştur [7].

Klinik araştırmalarda, depresyon hastası olan serum BDNF (beyinden türetilen nörotrofik faktör) seviyesinde azalma gözlemlenip, Bifidobacterium breve bakterisi gibi bazı psikobiyotik bakterilerin ise beyinden türetilen nörotrofik faktör ekspresyon düzeylerini artırdığını saptamıştır. Olgun BDNF'nin öncülü olan pro-BDNF, beyinde uzun süreli depresyon ve sinir hücresi apoptoza neden olan p75 nörotrofin almasına bağlanmaktadır. Pro-BDNF'nin hipokampusta BDNF'ye dönüşümünün çoğalması vasıtası ile kronikleşen stres nedeni barsak mikrobiyomunda görülen farklılıkların düzeldiği, kısa zincirli yağ asidi (KZYA) ve 5-hidroksitriptofan (5HTP) düzeylerinin arttığı ve böylelikle depresyon, stres, anksiyete gibi tavırların azaldığı bildirilmiştir. Bifidobacterium breve uygulanmasının anksiyete ve depresyon gibi tavırların anlamlı düzeyde azalmasında etki mekanizması olarak; glukokortikoid (GC) reseptörlerinden olan nuclear receptor subfamily 3'in (Nr3c1) ekspresyonunun regülasyonu gösterilmektedir. Nr3c1 ekspresyonunun regüle edilmesi, hiperaktif HPAA cevabı beraberinde serum pro-inflamatuar sitokin düzeylerinin azaltılmasında yardımcı olarak, neticede depresyonla ilgili tavırların hafifletilmesi üzerine faydalı olmuştur. [16]. Kim ve arkadaşları, sıhhatli kişilerde sporun ve yoğurdun duygu durumu tesirlerini inceledi. Bu çalışmada spor-yoğurt multidisipliner tesiri mutluluk hormonu seviyelerini yükselttiği ve sadece spor veya sadece yoğurt alımının yanında spor-yoğurt birleşiminin daha verimli olduğu ifade edilmiştir. Probiyotiklerin duygu durumuna olan tesirlerinin incelendiği bir çalışmada, 9 hafta süresince probiyotik birleşimi alımı sonucunda duygu durum yoklamasında anlamlı bir değişiklik saptanmış ve sinirlilik, mutsuzluk, bitkinlik alt sınıfı puanlarında alım sonucunda anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Probiyotik besin alımı ve depresyon ilişkisindeki katkı durumunu araştıran kısmal bir inceleme, probiyotik besin alımı ile depresyon yayılımının ve büyüklüğünün ters orantılı olduğu belirlenmiştir.

Kuyumcu ve arkadaşları genç kesimde psikobiyotik gıdalar ve mutluluk hali arasındaki bağlantıyı araştırdıkları bir projede talebelere probiyotikli süt ve yoğurt, elma, doğal yoğurt ve şalgam suyu kullanımları temin edilmiş ve mutluluk halleri arasında olumlu doğrultudaki bağlantısını tespit etmişlerdir. Sonuçta, istikrarlı probiyotik-prebiyotik gıda tüketimi sağlayan genç kesimin daha mutlu olduğu ifade edilmiştir [17].

Yapılmış olan birden fazla hayvan çalışmaları psikobiyotiklerin depresyon ve anksiyeteyi tedavi yaptığı bildirilmiştir. Lactobacillus plantarum bakterisi Lactobacillus plantarum PS128'in, dopamin ve serotonin nörotransmitterleri artırdığı saptanmış ve hayvan deneklerinde depresyon gibi ruhsal bozuklukları azalttığı gösterilmiştir. Erken hayat stresine maruz bırakılan depresyonlu sıçanlarda da aynı psikobiyotik bakterinin kortizol seviyelerini azalttığı, stres yanıt sistemini olan hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini normalleşip depresyonun gerilediği bildirilmiştir [9].

5.3. Psikobiyotikler ile Alzheimer İlişkisi

Alzheimer hastalığı, bilişsel hareketler ve bilinç kaybı ile ortaya çıkan kronik nörolojik bozukluk sonucu oluşan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Araştırmalar gösteriyor ki, Lactobacillus ve Bifidobacterium suşları gibi karma mikrobiyal suşların Alzheimer hastalığı görülen sıçanlarda etkisi gözlemlendi. Bu karma probiyotik suşların düzenli aralıklarda kullanımından sonra sıçanların gaitasında Lactobacillus ve Bifidobacterium suşlarının toplam sayısı önceki değerlerine göre artmıştır ve koliform suşu önceki sonuca göre azalmıştır. Ayrıca, probiyotik mikroorganizma ek gıda, kontrol sıçanlarına göre Alzheimer hastalığı olan sıçanlarda öğrenme kaybını düzeltmiştir [3].

Alzheimer hastalarında yapılan başka bir araştırmada ise probiyotik takviyesi alan hastaların zihinsel fonksiyonlarında gelişmeler gözlenmiştir. Çift kör ve kontrollü randomize bir klinik araştırmada, Alzheimer hastalığı olan farelere probiyotik fermente süt verilmesi sonucunda sağlıklarını iyileştirdiği gözlemlendi. Farler üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda elde edilen verilere göre probiyotikler kontrol farelerinin bilişsel hareketlerini ve hafızasını geliştirmiştir [7].

Beyin ile sindirim sistemi arasında direkt bir şekilde biyokimyasal bir ilişki olduğuna dair bilimsel sonuçlar var fakat bu konu ile ilgili henüz tam bir veri yok. Alzheimer hastalığı, diyabette ve lipid metabolizması üzerinde etkili olan insülin direncinde direkt olarak bağlantılı olan nörolojik bozukluklar üzerinde görev alır. Fakat probiyotikler doğrudan bu bozukluklarla ortaya çıkan hastalıklara etkileyerek bu etki mekanizmasını azaltabilir [9].

Probiyotik sınıfında yer alan bu bakteriler beyin bağırsak aksında önemli rol oynayan γ -aminobütirik asit ve serotonin gibi nörotransmitter bileşiklerin sentezlenebilmesini rol oynarlar. İntestinal sistemi mikrobiyotası beyin barsak eksinine immün sistemini ve hipotalamik-hipofiz-adrenal (HPA) aksının indüklenmesi ile kortizol kortikotropin releasing hormon ve adrenokortikotropik hormon sentezini sağlayarak inflamatuvar öncesinde sitokinlerin salınımının düzenlenmesiyle, propiyonat, bütirat ve asetat gibi kısa zincirli yağ asitlerini sağlanması vasıtasıyla kan-beyin aksını ve dolaşıma katılan geçebilen noradrenalin, GABA dopamin, asetilkolin, serotoninin senteziyle triptofan-serotonin metabolizmasıyla ve ayrıca mikrobiyota kaynaklı kısa zincirli yağ asitleri ve indolün enterik sinir sistemini farklılaştırmasıyla nöroendokrin sistem üzerinde önemli rol oynamaktadır. Probiyotiklerin içinde sınıflandırılan Psikobiyotiklerin prebiyotikler ile sinbiyotik ilişki göstermesiyle ortaya çıkan asetat, bütirat ve propiyonat benzeri postbiyotikler bağırsaktaki mikrobiyota ekosisteminin homeostazını, kompozisyonu ve işlevselliğinin sürdürülebilmesini sağlayarak nöroinflamasyon ve amiloid gelişim oranını düşürmektedir. Sinir sistemi ve mikrobiyota prenatal ve postnatal dönemlerde eş zamanlı geliştiğinden nöropsikiyatrik; Parkinson, Alzheimer gibi nöroloji rahatsızlıklarının üzerinde mikrobiyotanın etkinliğinin en güncel çalışmalar neticesinde meydana gelen sonuçlar ve geliştirilen teoriler doğrultusunda tekrar analiz edilmektedir [14].

Yapılan bir çalışmada, probiyotik fermente süt ürünü tüketiminin Alzheimer hastalığı indüklenen sıçanlarda iyileşme gözlemlenmiştir. Sıçan denek çalışmalarından elde edilen sonuçlar doğrultusunda, probiyotiklerin sıçanlarda bilişsel davranışları ve

hafızayı güçlendirdiği gösterilmiştir [11] Psikobiyotikler, nöro immün ve beyin barsak ekseninin regüle edilmesi ve kontrolünde kapsayan etkilerine, duygusal dengesizlikler ve immün sistemdeki kilit rolü ile beraber nörolojik bozukluklarda da önemli bir rol oynamaktadır. Hayvan deneylerinde yapılan çalışmalar üzerinde Bifidobacterium Infantis, psikobiyotik tedavisi neticesinde plazmadaki triptofan seviyesinde yükseliş bununla alakalı olarakta immünolojik ve nöro endokrin fonksiyonlarda iyileşme meydana gelmiştir [8].

5.4. Psikobiyotikler ve Parkinson Hastalığı İlişkisi

Parkinson hastalığı (PH), motor ve motor olmayan bulgularla alakalı nörolojik bozukluk olarak tanımlanan bir hastalıktır [8]. Parkinson hastalığı, nüfusun yaşlı grubunun yüz kişisinden ikisinin nörolojik sağlığını azaltan nöropsikiyatrik bir hastalıktır. Bağırsaklarda bulunan mikroorganizmaların çalışması ile meydana gelen metabolitler, bağırsak ile insan fizyolojisi arasında simbiyotik ilişki kuran mikroorganizma sayılarındaki azalma ile inflamasyona ortaya çıkar. Bu süreçte meydana gelen inflamasyonlar, nöroinflamasyona neden olarak Nörodejeneratif hastalıklardan biri Parkinson hastalığı tetikler [6].

Parkinson hastalığıyla alakalı olan motor semptomlardan ilk olarak genellikle şişkinlik, mide bulantısı, kabızlık veya diğer dışkılama belirtileri, gastroparezi veya kilo kaybı olarak ortaya çıkan GI işlevlerindeki bozukluklar gelir [4]. Parkinson hastalığı olan yaşlı bireylerde bağırsak disbiyozu sık görülen bir belirtidir. [1]. Li ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, dendritik hücre faktörü 1'den (yani, sinir sisteminin gelişiminde yer alan bir zar proteini) yoksun bırakılan ratların, Parkinson hastalığına özgü davranış bozuklukları ve bağırsak mikrobiyotasında farklılıkla ortaya çıktığı belirtilmiştir [21] Parkinson hastalarında uygulanan diyet protokolünde probiyotik mikroorganizmaların alınımı daha önce incelenmiştir. Araştırmalar, probiyotik mikroorganizmalar alan Parkinsonlu bireylerin bağırsak disbiyozunda iyileşme meydana geldiğini

bulmuştur. Parkinsonlu bireyler tarafından alınan probiyotik mikroorganizmaların klinik araştırmalarda, bağırsak-beyin eksenini işlevi üzerinde durulmuştur. Sadece yakın zamanda bir çalışmada, probiyotik mikroorganizma alımının Parkinsonlu bireylerde üst ekstremitelerde (kol) hareketini geliştirdiğini belirtmiştir [18]. Parkinsonlu bireylerde alınan gaita örneklerinde probiyotik bakteri *Prevotella* türlerinin azaldığı görülmüştür. Plasebo kontrollü bir klinik araştırmada, Parkinsonlu bireylerin probiyotikler alarak, oksidatif hasarı indirdiği ve enzimatik savunmayı artırdığı gözlenmiştir [19]. *Lactobacillus plantarum* (PS128) parkinsonlu model ratlarda motor kusurları azzaltılabilen ve nörodejeneratif yolakları da engelleyebilen psikobiyotik olarak bilinen özel bir probiyotiktir. Pilot bir çalışmada 52-72 yaş aralığında parkinsonlu bireylerde 3 ay süresince sürekli anti-parkinson ilaçları ile PS128 takviyesi verilmiştir. PH bireylerin yaşam kalitesini düzeldiği görülmüştür. Parkinsonlu bireylerde probiyotiklerle ilgili klinik araştırmaların çoğunluğu sindirim sistemi işlevine odaklanmıştır. PH'nin seviyesinde oksidatif stres ve inflamasyonların arttığı gözlenmiştir. Yapılan araştırmalar, Parkinsonlu bireylerde oksidatif stresi ve inflamasyonları düşürerek psikobiyotiklerin yararlı etkileri göstermiştir [20].

5.5. Psikobiyotikler ile Otizm Spektrum Bozukluğu

Otizm spektrum bozukluğu (OSB) olağandışı alaka ve etkinlikler, sınırlayıcı ve tekrarlı yapılan tavırlar ve sosyal etkileşim ve iletişimde sorunlar ile tanımlanan nörogelişimsel bir bozukluktur [21]. Nörogelişimsel bir hastalık olan otizm spektrum bozukluğu, davranış ve tekrarlayan ilgi kalıpları ve/veya faaliyetlerin eşlik ettiği, birden çok bağlam ve düzeyde sosyal ilişkilerdeki zayıflıklarla tanımlanabilir. (Magalhães-Guedes ve diğerleri, 2020). OSB'li bireylerde çoğunlukta anksiyete, depresyon, ataklar, bağırsak disbiyozu ve diğer sindirim sistemi problemleri (ishal, kabızlık, karın ağrısı, kusma, şişkinlik, reflü veya kötü kokulu dışkı gibi) meydana gelebilmektedir [22].

Otizmlı bireylerde besin tüketiminde seçicilik, besin tüketimini kabul etmeme ve tekstür hassasiyeti çoğunlukla görülür. Bundan dolayı sindirim sistemi hastalıklarına sıklıkla rastlanılır. GİS semptomlarının düzelmesi için spesifik beslenme planları ve takviyeler tedavi protokolü olarak kullanılabilir. Glutenden ve kazeinden fakir diyet, keto diyet, oksalat kısıtlı diyeti, Feingold diyeti, özel karbonhidrat diyeti ve vitamin-mineral, probiyotik, çoklu doymamış yağ asidi gibi takviye edici gıdalar otizm spektrum bozukluğundaki tedavisinde uygulanan protokollerden biridir [23]. Otizm spektrum bozukluğu bireylerde çoğunlukla bağırsak ishal veya kabızlık meydana gelir. Son araştırmalar, probiyotik bakterilerinin teşhis edilen hasta kişilerde GİS bozuklukları ve hatta OSB ile ilişkili semptomları düzeltebileceği gösterilmiştir. Bazı karma ticari suş/probiyotik ürünlerin otizm spektrum bozukluğu olan bireylerde meydana gelen etkileri araştırılmıştır. 2016 ve 2017'de, "Visbiome (sekiz probiyotik suş içeren ürün)"ün otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda bağırsak ishal ve kabızlık üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Yararlı sonuçlar alınmıştır. Karma mikrobiyal suşlar veya tek mikrobiyal probiyotik suşları (esas olarak cinsten bakteriler *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*) otizm spektrum bozukluğu olan çocuklar üzerinde yararlı etkilerinin olduğu görülmüştür [24]. OSB olan kişilerde çoğunlukla bağırsak florasında bozukluk (disbiyozis) meydana gelir. Bu durumda kabızlık veya ishal görünür. Son yapılan çalışmalarda, probiyotik bakterilerinin, hastalarda sindirim sistemi hastalıklarında ve hatta OSB ile ilgili belirtilerde faydalı olabileceğini gösterilmektedir [25]. OSB'de probiyotik yönlendirilmesi ile alakalı yapılan başka araştırmalarda çoğunlukla *Lactobacillus* ile *Bifidobacterium* suşları dikkate alınmıştır. Diğer bir çalışmada ise maternal yüksek yağlı diyet indüklü otizm modelinde bir ay süresince günde bir sefer 1×10^8 kob *Lactobacillus ruteri* kullanmak sosyal davranış ve anormal sinir iletimi yararlı olduğu belirtilmiştir. Otizm spektrum bozukluğunda probiyotik tedavisi ile ilgili yapılan dört farklı çalışma incelendiğinde *Lactobacillus acidophilus* tedavilerinin zihinsel aktivitelerde iyileşme olduğu

saptanmıştır. Görüldüğü üzere probiyotik kullanılarak yapıla tedavilerde beyin-bağırsak aksının geçişinin sağlanması ile otizim spektrum bozukluk da dikkate değer bir tedavi alternatifi olabileceği yapılan son araştırmalarda ortaya çıkmıştır. Probiyotiklerin tedavi etkileri tamamen açıklanmadığı için yapılmış çalışmalar doğrultusunda probiyotiklerin nöratransmitterleri ve nöroimmün yanıtları etkilemesinin mümkün olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca bir çalışmada, doktorların yüzde yirmisinin OSB belirtilerinin tedavisi için probiyotik takviyesini önerdiği belirtilmiştir [26]. Özel diyetler, prebiyotikler ve probiyotikler, OSB'de etkili bir terapötik potansiyele sahiptir, fakat bağırsak mikrobiyotasının öncelik verilmesinin OSB için terapötik stratejiler sağlayıp sağlayamayacağını bulmak için daha fazla randomize kontrollü araştırmaya ihtiyaç vardır.

5.6. Psikobiyotikler ile Tourette Sendromu İlişkisi

Tourette sendromu (TS) ilk olarak 1880'li yıllarda bulunan, çocukluk zamanında başlayan, sebebi tam olarak bilinmeyen, net olmayan bir nöropsikiyatrik bozukluktur [27]. Tourette sendromu, ilk olarak çocukluk sürecinde meydana gelen nörolojik bir bozukluktur. Çoklu hareket (motor) tikleri ve en az bir vokal (fonik) tik ile tanınır. Çoğunlukla görülen tikler göz kırpma, öksürme, boğaz temizleme, burnunu çekme ve yüz hareketleridir. Bunlar tipik olarak etkilenen kaslarda istenmeyen bir dürtü veya duyumla başlar, bazen geçici olarak bastırılabilir ve karakteristik olarak yer, güç ve sıklıkta değişiklik gösterebilir [28]. Probiyotik mikroorganizma suşlarının Tourette sendromunda psikobiyotik olarak faydasının olup olmadığını açıklamak için randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik bir araştırma yapılmıştır. Birincil çalışmalar, probiyotik mikroorganizma suşlarına iki aylık müdahalenin ardından anlamlı sonuçlar ortaya çıkmıştır [28]. Son zamanlarda yapılan bir araştırma sonucuna göre, probiyotik bakterilerinin tüketiminden sonraki sekiz hafta

içerisinde TS'unda iyileşme görüldüğü ortaya konmuştur [29]. TS, tipik olarak ilk olarak çocukluk zamanında gelişen nörolojik bir bozukluktur. TS'nin klinik tedavi yöntemi davranışsal tedavileri, a2-adrenerjik agonistleri, antipsikotikleri ve DBS'yi içerir. Yakın zamandaki bir vaka raporuna göre, fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), tedaviden 8 hafta sonra TS'yi önemli ölçüde düzeltmiştir [30].

5.7. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığında Psikobiyotikler

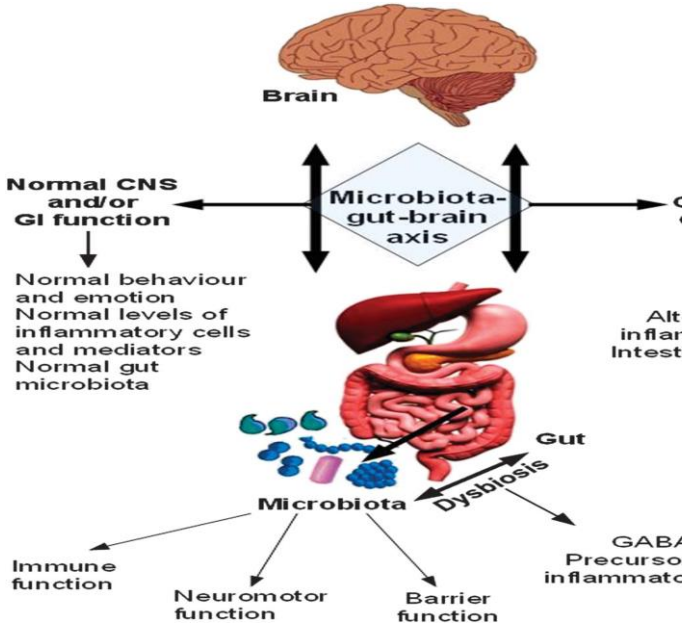
Crohn ile ülseratif kolit hastalığını tanımlamada kullanılmakta ve genetik yatkınlık ile etkisi olduğu varsayılan inflamatuvar bağırsak hastalığı, kişilerde bağırsak inflamasyonu gelişmektedir. Bağışıklık sisteminde meydana gelen hastalıklar, doku hasarı, diyet , anormal bağırsak mikrobiyotası ile ibs arasında ilişki olduğu düşünülmüştür [31]. İBH gibi bağırsak hastalıkları ve depresyon, anksiyetenin örnek gösterilebileceği ruhsal ve zihinsel hastalıkların genelde bir arada görülmesi, bağırsak-beyin eksenini olarak isimlendirilen gastrointestinal sistem ile merkezi sinir sistemi arasında ilişkinin olduğunu göstermektedir. GİS fonksiyonlarında etkili olan mikrobiyota da değerlendirildiğinde bu eksenin mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini olarak genişletilmesi elzem hale gelmiştir. Mikrobiyota, bağışıklık sistemi ve sinir uçlarının mukozal hücreler ile interaksiyonunun bir sonucu olarak bağırsak-beyin eksenini vasıtasıyla iletişime geçmektedir. İntestinal sistemde olası bir bozukluk durumunda mikrobiyel bileşikler sentezlenmekte, kan dolaşımı yoluyla beyne ulaşmakta ve bunun sonucunda merkezi sinir sistemi ile ilişkili hastalıkların oluşumuna sebep olmaktadır (Şekil 3) [32].

IBD ya da İrritabl barsak sendromu gibi bağırsak rahatsızlıklarının özellikle depresyon ve anksiyete başta olmak üzere zihinsel bozuklukların genellikle eş zamanlı görülmesi ,GİS ile merkezi sinir sistemi (CNS) arasında, bağırsak-beyin eksenini olarak adlandırılan özel bir bağlantının varlığını düşündürür. GİS fonksiyonlarının regüle edilmesinde mikrofloranın önemi, mevcut kavramı mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini (MGBA) terimi

ile genişletmeye neden olur. MBBA, nöral, endokrin ve immün sistem mekanizmalarını içeren çift yönlü iletişim ağı oluşturur. Nöron mekanizmaları, asetilkolin, serotonin ve kortikotropin salma faktörü benzeri olan nörotransmitter ve nöromodülatörlerinde içinde yer aldığı enterik sinir sistemini içerir (**Şekil 3**). İkincisi, stres koşullarında bağırsak membran geçirgenliğinin artmasına eklenmesi sebebiyle dikkate değerdir. MBBA'nın başka bir bileşeni otonom sinir sistemi parasempatik ve sempatik dallarında oluşur. Yapılan çalışmalar, proinflatuar sitokinlerin, impulsları beynin soliter sistem çekirdeği gibi belirli bölgelerine ileten afferent sinir liflerinin aktivasyonu ile CNS üzerinde direkt etkiye sahip olabileceğini bildirilmiştir. Buna karşılık olarak, efferent innervasyon, diğerlerine ek olarak bağırsak hücrelerinde α -7 nikotinik reseptörünü uyarıp inflammatuar cevabı da etkili olabilir. Böylece sitokin salınımını azaltabilir. Aşağıda açıklandığı gibi, bağırsak mikrobiyotası ile CNS arasında oldukça önemli bir iletişim hattı meydana getiren otonom sinir sisteminin parasempatik bir dalı olan vagus siniri burada çok muhim bir rol oynar [33].

hücrelerle direkt etkileşim yoluyla bağırsak-beyin eksenini vasıtasıyla iletişim kurar. Bağırsak mikrobiyotası disbiyozu, kan dolaşımı ile beyne erişim sağlar, yanlış bağırsak-beyin eksenini sinyalleşmesi ve hastalıkla sonuçlanan CNS fonksiyonları için birkaç mikrobiyal bileşiğin salınımı ile sonuçlanır [33]. MBBA'yı düzenleyen endokrin faktörler, kortizolü de kapsar. Sentezlenmesi, stres koşullarında hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen tarafından regüle edilir. Kortizol, sitokinlerin sentezlenmesini ve mikrobiyotanın bileşimini, işlevlerini düzenleyerek bağırsak hücrelerini etkileyebilir. Bununla beraber, bağırsak bakterileri, melatonin, serotonin, (GABA), katekolaminler, γ -aminobütirik asit, histamin, asetilkolin ve SCFA'ların içinde olduğu bir dizi nörohormon üretiminde rol oynarlar. Bunlar tahmin edildiği üzere bağırsak mikrobiyotası arasındaki iletişimde yer alır, periferik ve sistemik etki gösterebilir. Böylece davranış beyin arasındaki işlevide etkileyebilir [33].

Bifidobacterium infantis gibi bazı organizmalar için olumlu sonuçlar bildirilen irritable barsak sendromu olan hastalarda yaygın olarak çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada, 30 gün boyunca Lactobacillus helveticus ve Bifidobacterium longum bakterilerinin yer aldığı probiyotik formül uygulanan kadınlarda 24 saatlik idrar kortizolünün ve anksiyete ve depresyon seviyesinin azaldığı saptanmıştır [34]. Latince "mens sana in corpore sano" şeklinde söylenen "sağlıklı bir bedende sağlıklı bir zihin" ifadesi fiziksel aynı zamanda psikolojik sistemlerin birlikte bağlantılı olduğunu göstermektedir. Mikrobiyota, beyin-bağırsak aksı ile ilgili yapılan son çalışmalar bağırsak mikrobiyotasında konakçı ile zihinsel ve ruhsal bir etkileşim ilişkisini bildirmektedir. Son 10 yıl içerisinde yapılan çalışmalar bağırsak mikrobiyotasının stres, OSB, anksiyete, depresyon, duyarlılık, şizofreni, alzheimer, parkinson gibi hastalıkların arasında ki ilişkiyi tartışmaktadır [35].



Şekil 3. Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninde çift yönlü etkileşim

MBBA'da çift yönlü iletişim. Mikrobiyota, bağırsak hücreleri ve nöral uçlar yoluyla mukozal

IV. SONUÇ

Yapılan araştırmalar psikobiyotiklerin insan sağlığına olan etkilerini ortaya çıkarmıştır. Stres,

yaşam biçimi, bulaşıcı hastalıklar, egzersiz ve beslenme alışkanlıkları kişilerim bağırsak mikrobiyotasının bozulmasına sebep olabilmekte vebu da psikiyatrik bozuklukların oluşmasına zemin hazırlayabilmektedir. Psikobiyotik kullanımının ise pozitif yönde etkileri olduğu bilinmektedir. Kişilerde psikobiyotik gıdaların sağlık üzerine yararlı etkileri, depresyon, anksiyete gibi nörodejeneratif hastalıklar arasındaki bağlantıyı inceleyen bu çalışma, düzenli olarak probiyotik-prebiyotik kullananların daha sağlıklı olduğu ortaya konmuştur. Vücuda yeterli ve dengeli beslenme ile psikobiyotiklerin uygun miktarda alınması veya sağlık profesyonelleri tarafından önerilmesi mikrobiyotanın optimum gelişimi ve nörolojik sağlık açısından önemlidir.

Sonuç olarak, psikobiyotikler gelecekte nöropsikiyatrik bozuklukların tedavisinde potansiyele sahip gibi görünmektedir. Psikobiyotik besin tüketenlerinin, Alzheimer, Parkinson, Turet sendromu, motor nöron hastalıkları (MND) gibi nörodejeneratif bozukluklar yaşayan kişiler için tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle zihinsel ve duygusal dengeyi korumak için psikobiyotiklerin kullanımı tavsiye edilmektedir. Kişilerin sağlıklı beslenme alışkanlıklarını yaşam tarzı haline getirmesine ve bu alışkanlığın davranışa yansıtma açısından psikobiyotik kullanıma teşvik edilmelidir. Psikobiyotikler kullanılarak yapılacak olan tedaviler nörodejeneratif hastalıklardan muzdarip insanların yaşam kalitesini arttırmak için umut verici bir tedavi yöntemi olabilmektedir. Bu çalışma, psikobiyotik gıdaların duyu durumu üstündeki önemli faydalarının bilinmesinde yararı olarak bu hususta yapılacak olan güncel çalışmalara yol gösterecektir. İleriki zamanlarda farklı ruhsal bozuklukların tedavisi olarak beyin-mikrobiyota etkileşimlerini ve fizyolojik sistemlerini belirlemek için daha fazla psikobiyotik çalışmalarına gereksinim duyulduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Gökırmaklı, Ç., Üçgül, B., & Seydim, Z. (2021). Fonksiyonel gıda kavramına yeni bir bakış: postbiyotikler. *Gıda*, 46(4), 872-882.
- [2] Onaran, B., & Türkmen, N. (2022). Psikobiyotikler: depresyon ve anksiyete ile ilişkisi. *Sağlık Bilimleri Dergisi*, 31(1), 101-106.

[3] Kuyumcu, A., & Yıldız, M. (2020). Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğrencilerinin Psikobiyotik Özellik Gösteren Besinlerin Tüketim Durumları ile Mutluluk Düzeyleri Arasındaki İlişki. *Namık Kemal Tıp Dergisi*, 8(2), 212-218.

[4] Göktaş Ayşe, DOĞAN Gökçe, ÇELİK Ezgi, Yabancı Ayhan Nurcan, "Psikobiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri" (Ed. Seda Söğüt, Eda Cangöl) *Sağlık Üzerine Multidisipliner Çalışmalar* Roting Academy yay., Çanakkale 2020, s.105-125.

[5] Koçak, T., & Tek, N. Psikobiyotikler ve alzheimer ilişkisi. *Tam metin kitabı*, 65.

[6] Küçükvardar, C. (2021). Genç yetişkinlerde probiyotik-psikobiyotik gıda tüketiminin vücut algısı ve benlik saygısı üzerine etkisi (*Master's thesis, Biruni Üniversitesi*).

[7] Mörtl, S., Butler, M. I., Holl, A., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2020). Probiotics and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Focus on Psychiatry. *Current nutrition reports*, 9(3), 171-182. <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00313-5>

[8] Düdükçü, N., & Öğüt, S., (2022). Psikobiyotikler ve Yaşlı Sağlığı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 14(4), 1-1.

[9] Wasilewski A, Zielinska M, Storr M. Et al. Beneficial effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, and psychobiotics in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Dis* 2015; 21(7):1674-1682.

[10] Bercik, P., Denou, E., Collins, J., Jackson, W., Lu, J., Jury, J., ... & Collins, S. M. (2011). The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice. *Gastroenterology*, 141(2), 599-609.

[11] Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F., Boehme, M., ... & Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological reviews*.

[12] Evrensel, A., Ünsalver, B.Ö., Ceylan, M.E. (2019). Psychobiotics. In: Kim, YK. (eds) *Frontiers in Psychiatry. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 1192. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9721-0_28

[13] Bermúdez-Humarán, L. G., Salinas, E., Ortiz, G. G., Ramirez-Jirano, L. J., Morales, J. A., & Bitzer-Quintero, O. K. (2019). From probiotics to psychobiotics: live beneficial bacteria which act on the brain-gut axis. *Nutrients*, 11(4), 890.

[14] Kavvadia, M., Santis, G. L. D., Cascapera, S., & Lorenzo, A. D. (2017). Psychobiotics as integrative therapy for neuropsychiatric disorders with special emphasis on the microbiota-gut-brain axis. *Biomed. Prev*, 2(8).

[15] Magalhães-Guedes, K. T., do Nascimento, A. S. M., da Anunciação, T. A., & Soares, S. E. (2020). Psychobiotics in daily food against psychiatric disorders. *African Journal of Food Science*, 14(6), 161-166.

[16] İnanç, N., Şahin, H., & Çiçek, B. (2005). Probiyotik ve Prebiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri.

[17] Kali, A. (2016). Psychobiotics: an emerging probiotic in psychiatric practice. *Biomed J*, 39(3), 223-224.

- [18] Blais, L. L., Montgomery, T. L., Amiel, E., Deming, P. B., & Kremenstov, D. N. (2021). Probiotic and commensal gut microbial therapies in multiple sclerosis and its animal models: a comprehensive review. *Gut microbes*, 13(1), 1943289. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1943289>
- [19] Akdeniz-Oktay B., Özbaş, Z.Y. (2020). Fermente gıdaların insan sağlığı üzerindeki etkileri. *GIDA*, 45(6): 1215-1226 doi: 10.15237/gida.GD20105.
- [20] Morshedi, M., Valenlia, K. B., Hosseinifard, E. S., Shahabi, P., Abbasi, M. M., Ghorbani, M., Barzegari, A., Sadigh-Eteghad, S., & Saghafi-Asl, M. (2018). Beneficial psychological effects of novel psychobiotics in diabetic rats: the interaction among the gut, blood and amygdala. *The Journal of nutritional biochemistry*, 57, 145–152.
- [21] Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*, 74(10), 720–726. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>
- [22] Şahin, İ. N. (2022). Gut-Beyin eksenini, nörodejeneratif hastalıklar ve mikrobiyotanın etkileri. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 4(2), 80-84.
- [23] GÜLLER, N., DEĞERLİ, S., Amine, S. A. R. I., ALTINTAŞ, M., & ADIGÜZEL, E. (2020). Otizm spektrum bozukluğunda bağırsak-beyin aksı, diyet yaklaşımları ve probiyotik tedavisi. *Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(2), 69-82.
- [24] Socała, K., Doboszewska, U., Szopa, A., Serefko, A., Włodarczyk, M., Zielińska, A., ... & Wlaź, P. (2021). The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacological Research*, 172, 105840.
- [25] Cheng, L. H., Liu, Y. W., Wu, C. C., Wang, S., & Tsai, Y. C. (2019). Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of food and drug analysis*, 27(3), 632-648.
- [26] Smith, K. S., Greene, M. W., Babu, J. R., & Frugé, A. D. (2021). Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. *Nutritional neuroscience*, 24(12), 963-977.
- [27] , M., Uzun, Ö., Özmenler, K. N., Cöngeloğlu, E., Bozkurt, A., & Özşahin, A. (2011). Tourette sendromlu olgularda nöropsikiyatrik bulgular. *Gülhane Tıp Dergisi*, 53(2), 89-93.
- [28] Hagihara, M., Yamashita, R., Matsumoto, A., Mori, T., Kuroki, Y., Kudo, H., ... & Mikamo, H. (2018). The impact of *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 on the murine gut microbiome and colonic tissue. *Anaerobe*, 54, 8-18.
- [29] Tillmann, S., Awwad, H. M., Eskelund, A. R., Treccani, G., Geisel, J., Wegener, G., & Obeid, R. (2018). Probiotics Affect One-Carbon Metabolites and Catecholamines in a Genetic Rat Model of Depression. *Molecular nutrition & food research*, 62(7), 1701070.
- [30] Miyaoka, T., Kanayama, M., Wake, R., Hashioka, S., Hayashida, M., Nagahama, M., ... & Horiguchi, J. (2018). *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 as adjunctive therapy for treatment-resistant major depressive disorder: a prospective open-label trial. *Clinical neuropharmacology*, 41(5), 151-155.
- [31] Kato, M., Hamazaki, Y., Sun, S., Nishikawa, Y., & Kage-Nakadai, E. (2018). *Clostridium butyricum* MIYAIRI 588 increases the lifespan and multiple-stress resistance of *Caenorhabditis elegans*. *Nutrients*, 10(12), 1921.
- [32] Mohammadi, G., Dargahi, L., Naserpour, T., Mirzanejad, Y., Alizadeh, S. A., Peymani, A., & Nassiri-Asl, M. (2019). Probiotic mixture of *Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175 attenuates hippocampal apoptosis induced by lipopolysaccharide in rats. *International Microbiology*, 22(3), 317-323.
- [33] , A., Lingrand, L., Maillard, M., Feuz, B., & Tompkins, T. A. (2021). The effects of psychobiotics on the microbiota-gut-brain axis in early-life stress and neuropsychiatric disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 105, 110142.
- [34] Trzeciak, P., & Herbet, M. Role of the Intestinal Microbiome, Intestinal Barrier and Psychobiotics in Depression. *Nutrients* 2021, 13, 927.
- [35] , A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Burnet, P. W. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends in neurosciences*, 39(11), 763-781.