**PSKOBİYOTİKLERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ**

**Ayşe GÖKTAŞ1, Gökçen DOĞAN2, Ezgi ÇELİK3, Nurcan YABANCI AYHAN4**

*1Dyt., Ayşe Göktaş Beslenme ve Diyet Kliniği, Aksaray, Türkiye,*

[*dytaysegoktas@gmail.com*](mailto:dytaysegoktas@gmail.com%20)

*2Arş. Gör., Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye*

[*gokcen\_iplikci@hotmail.com*](mailto:gokcen_iplikci@hotmail.com)

*3 Dyt., Ayşe Göktaş Beslenme ve Diyet Kliniği, Aksaray, Türkiye*

[*dytezgicelk@gmail.com*](mailto:dytezgicelk@gmail.com)

*4Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye*

[*nyabanci@gmail.com*](mailto:nyabanci@gmail.com)

***Özet***

*Günümüzde psikiyatrik hastalıklarla ile ilgili ortaya çıkan bir probiyotik sınıfını tanımlamak için "psikobiyotik" terimi kullanılmıştır. Bir psikobiyotik “Yeterli miktarda alındığında, psikiyatrik bir hastalıktan muzdarip olan sağlığı olumlu etkileyen canlı bir organizma” olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda bağırsaklarda bulunan iyi bakterlerin miktarındaki artışın inflamasyonu ve kortizol düzeyini azaltabildiğini ve böylelikle stres tepkisini azaltarak depresyon ve anksiyete semptomlarını azalttığını, hafızayı iyileştirdiğini göstermiştir. Psikobiyotikler, duygu durum ve davranışla ilgili çeşitli nöroaktif bileşikler üretmektedirler. Bu nedenle, bağırsaktan gelen mesajlar beyin fonksiyonunu etkileyebilmekte ve bunun tam tersi şekilde beyinden gelen sinyaller de bağırsağı etkilemektedir. Mikrobiyotanın santral sinir sistemi üzerine etkisinin potansiyel mekanizmaları; mikrobiyal içerikteki değişiklikler, bakteriyel metabolitler, nöral yollar, immun uyarılma, triptofan metabolizmasıdır. Psikiyatrik hastalıkları olan bireylerde yeterli miktarda alınması halinde sağlık yararı oluşturan psikobiyotikler serotonin, norepinefrin ve gama-aminobutirik asit dahil nörotransmitterler üretebilmekte ve böylelikle antidepresan ve anksiyolitik etkiye benzer psikotropik özellik gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda, proinflamatuar sitokinlerinin dolaşımdaki seviyeleri bağırsak bakterileri tarafından azaltılabileceği için, duygu durum bozukluklarında psikobiyotiklerin olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Örneğin; fareler üzerine yapılan bir çalışmada probiyotiklerin farelerde inflamasyonu azaltığı, dopamin ve seratonin düzeylerini önemli ölçüde arttırdığı gözlemlenmiştir. Hayvan çalışmalarına ek olarak yapılan çalışmalar sonucunda psikobiyotiklerin insanlarda ruh sağlığı üzerinde olumlu etkileri olduğu bulunmuştur.* Bazı psikobiyotikleri *dört hafta boyunca uygulayan sağlıklı bireylerin düşük stres sergiledikleri, kaygı, depresyon ve bilişsel işlev bozukluklarını azaltmıştır, serotonin, norepinefrin düzeylerini arttırdığı gözlemlenmiştir. Bu nedenle, psikobiyotikler kullanılarak yapılacak olan tedaviler nörodejeneratif ve nörogelişimsel bozukluklardan muzdarip insanların yaşam kalitesini arttırmak için umut verici bir tedavi yöntemi olabilir. Psikobiyotiklerin nörodejeneratif ve nörogelişimsel bozukluklar için alternatif bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilmesi için bu alanda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.*

***Anahtar Kelimeler:*** *Mikrobiyota, Probiyotik, Psikobiyotik, Depresyon, Anksiyete*

**EFFECTS OF PSYCHOBIOTICS ON HEALTH**

**Ayşe GÖKTAŞ1, Gökçen DOĞAN2, Ezgi ÇELİK3, Nurcan YABANCI AYHAN4**

*1Dietitian., Ayşe Göktaş Nutrition and Diet Clinic, Aksaray, Turkey*

dytaysegoktas@mail.com

*2Res. Asst. Ankara University, Faculty of Health Sciences, Dept. of Nutrition and Dietetic, Ankara, Turkey*

[*gokcen\_iplikci@hotmail.com*](mailto:gokcen_iplikci@hotmail.com)

*3Dietitian., Ayşe Göktaş Nutrition and Diet Clinic, Aksaray, Turkey*

[*dytezgicelk@gmail.com*](mailto:dytezgicelk@gmail.com)

*4Prof. Dr., Ankara University, Faculty of Health Sciences, Dept. of Nutrition and Dietetic, Ankara, Turkey*

[*nyabanci@gmail.com*](mailto:nyabanci@gmail.com)

***Abstract***

*Today, the term "psychobiotic" has been used to describe a class of probiotics related to psychiatric diseases. A psychobiotic is defined as “a living organism that positively affects person’s health suffering from a psychiatric disease when taken in sufficient quantity”. Studies have shown that an increase in the amount of good bacteria in the intestines can reduce inflammation and cortisol levels, thereby reducing the stress response, reducing symptoms of depression and anxiety, and improving memory. Probiotics produce various neuroactive compounds related to mood and behavior. Therefore, messages from the gut can affect brain function and signals from the brain affect the gut. Potential mechanisms of the effect of microbiota on central nervous system; changes in microbial content are bacterial metabolites, neural pathways, immune stimulation, tryptophan metabolism. Psychobiotics that create health benefits can produce neurotransmitters, including serotonin, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid, if they are taken in sufficient quantities in individuals with psychiatric disorders, and thus exhibit psychotropic properties similar to antidepressant and anxiolytic effects. As a result of the studies, it has been shown that psychobiotic effects have positive effects on mood disorders, since circulating levels of proinflammatory cytokines can be reduced by intestinal bacteria. For example; in a study on rats, probiotics was observed to decrease inflammation and significantly increase dopamine and seratonin levels in rats. As a result of studies conducted in addition to animal studies, psychobiotics have been found to have positive effects on mental health in humans. It has been observed that healthy individuals who apply psychobiotic for four weeks exhibit low stress anxiety, depression, and cognitive dysfunctions, serotonin has been observed to increase norepinephrine levels. Therefore, treatments using psychobiotics can be a promising treatment method to improve the quality of life of people suffering from neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. More studies are needed in this area in order to consider psychobiotics as an alternative treatment method for neurodegenerative and neurodevelopmental disorders.*

***Keywords:***  *Microbiota, Probiotic, Psychobiotic, Depression, Anxiety*

**1.GİRİŞ**

İnsan bağırsağında, insan vücudundaki toplam hücre sayısından yüz kat daha fazla sayıda mikroorganizma bulunur ve bağırsağımızda bulunan bu mikroorganizma topluluğuna ‘mikrobiyota’ denir (1). Gut mikrobiyotasının; vücutta gerçekleştirilen immünomodülasyon, enerji dengesi ve enterik sinir sisteminin aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik işlemlerde yer aldığı bildirilmiştir (2). Özellikle, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozise uğraması merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıklarına neden olabilir. Gut mikrobiyotası konakçının metabolizmasını ve hormonal durumunu da etkileyebilir (3). Bireyin mikrobiyotası doğumdan itibaren bağışıklık sisteminin arttırılmasında ve böylece inflamasyonun arttığı süreçlerin düzenlenmesinde, diyabet, enflamatuar bağırsak hastalığı, obezite ve artrit gibi hastalıkların önlenmesinde önemli bir rol oynar (2). Son zamanlarda bağırsak mikrobiyotası-beyin ve davranış arasındaki etkileşimler sonucunda “bağırsak-beyin ekseni” dikkat odağı olmuştur. Mevcut araştırmalar; anksiyete bozukluğu, depresyon gibi hastalıklarda ve stresle başa çıkma mekanizmalarında mikrobiyotanın nedensel rollerine işaret etmektedir (4). Psikobiyotikler, MSS ile ilgili fonksiyonlarının ve bağırsak-beyin ekseninin (BBE) aracılık ettiği bağışıklık, humoral, sinir ve metabolik yollarla aracılık eden ve yalnızca gastrointestinal (GI) fonksiyonlarını iyileştirmeyen bir grup probiyotiktir (3). Yeni bir probiyotik sınıfı olarak, psikobiyotiklerin uygulanması araştırmacıları sinirbilimde yeni bir alana odaklanmaya yönlendirmiştir. Psikobiyotikler; nöral uyarıcı-dengeleyici, ruh halinin düzenlenmesinde, bilişsel işlevlerin ve öğrenmenin kontrol edilmesinde önemli roller oynayan gamma-aminobütirik asit, serotonin, glutamat ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör dahil olmak üzere bir çok nörotransmiterleri ve proteinleri salgılar ve iltihaplanmayı önler, kortizol seviyesini düşürür ve bu sayede; anksiyete, depresyon, otizm spektrum bozukluğu, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif ve nörogelişimsel bozuklukların iyileştirilmesine katkı sağlarlar (5). Mikroorganizmalar tarafından üretilen bu nöroaktif maddelerin beyin ve bilişsel düzey üzerine birçok yararları vardır. Örneğin bir çalışma da majör depresif bozukluğu olan hastalarda düşük Bifidobacterium ve Lactobacillus sayıları gözlenmiş (6). Ek olarak, Alzheimer hastaların bağırsak mikrobiyotasında az sayıda Bifidobacterium gözlenmiş (7). Yapılan bir çalışmaya göre, *Blautia, Roseburia* ve *Coprococera* cinsleri ve anti-enflamatuar bakterilerin nispi bollukları, Parkinson hastalarından alınan fekal örneklerde anlamlı derecede düşük çıkmış. Otizimli olan çocukların mikrobiyotadaki bolluğu ve bakteri çeşitliliğinin düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca, çalışma da bağırsak mikrobiyotasındaki düzensizlik, dikkat eksikliğine bağlı hiperaktivite bozukluğunun gelişme riskini arttırdığı tespit edilmiş (8). Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseni iletişiminin kanıtı, bağırsak dizbiyozis ile fonksiyonel GI bozukluklar ve MSS bozuklukları arasındaki ilişkiden bulunabilir (9). Sonuç olarak bağırsaklarımızdaki bazı mikroorganizmalar (psikobiyotikler) salgıladıkları birçok nöroaktif bileşik sayesinde anksiyete, depresyon, alzheimer, Parkinson ve benzeri hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde yarar sağlayabilir (7).

**2) GENEL BİLGİLER**

**2.1. Probiyotikler**

Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Bilimsel Derneği’ne (ISAAP) göre Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandığında konakçı sağlığını olumlu yönde etkileyen ‘’canlı mikroorganizmalar’’ olarak tanımlanmıştır (9). Yine aynı şekilde Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ise probiyotiği ‘’Uygun miktarlarda uygulandığında konakçının sağlığını arttıran canlı mikroorganizmalar’’ olarak tanımlamıştır (10). Özetle günümüzde Probiyotikler, ‘’Yeterli miktarda uygulandığında konakçı sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar’’ olarak tanımlanmaktadır (11).

Probiyotikler; farklı uygulama şekillerinde (oral, intravajinal, topikal), çeşitli kategorilerde (gıdalar, diyet takviyeleri, bebek maması, ilaçlar ve tıbbi cihazlar) ve mekanizmlarda bulunabilmektedir. Probiyotikler genellikler yoğurt gibi gıdalarda besin takviyesi olarak verilmektedir (12). Ayrıca hayvan sağlığını koruma için hayvan yemlerine ilave edilmişlerdir. Her ürüne, kategorisine ve coğrafi bölgesine göre; izin verilen güvenlik standartları, talepler ve gereksinimleri ile ilgili farklı düzenlemelere tabidir. Ticari probiyotiklerin çoğu ise Lactobacilli ve Bifidobacteria gruplarındandır (9).

Bağırsak mikrobiyotasını etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar; yaşam tarzı değişiklikleri, diyetteki değişiklikler, antibiyotiklere maruz kalma ve bir çok çevresel faktörlerdir. Bu etkiler sonucunda bağırsak mikrobiyotası değişime uğrar ve bu değişimler ise metabolik hastalıkların ve bozuklukların gelişmesine katkıda bulunabilir. Bu rahatsızlıkları en aza indirmek için probiyotik tüketimi önerilmiştir; çünkü alınan bu probiyotikler bağırsak mikrobiyotasına geçici olarak entegrasyon yapabilirler (13). Probiyotikler, konağa birçok farklı mekanizma yoluyla yarar sağlar. Bunlardan biri bakteriyosinler gibi antibakteriyel maddeleri salgıladıkları için antimikrobiyal etkilere sahiptirler. Patojen mikroorganizmaların bağırsak mukozasına yapışmalarını önlemek için patojenlerle ve patojenlerin hayatta kalmasını sağlayan besin maddeleri ile rekabet edebilirler ve bu sayede patojenlerin sayısının azalmasını sağlayabilirler. Ayrıca fonksiyonel bir bariyer oluşturan epitelyal hücreler arasında sıkı teması teşvik ederek, bakteriyel enfeksiyonları ve enflamatuar sonuçları azaltarak, müsin gibi savunma moleküllerinin üretimini ve fırça kenar enzimi üretimini artırarak bağırsak bariyer fonksiyonunu olumlu yönde etkileyebilirler (14).

Konakçı fizyolojisini olumlu yönde etkileyen ve hatta hastalıkları tedavi eden çeşitli probiyotiklerin gözlemleri aşağıdaki bilgilerde özetlenmiş ve Tablo 1'de ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Örneğin ticari hale getirilmiş *Lactobacillus rhamnosus HN001* suşunun, kadın vajinası ve doğum sonrası sağlığa faydalı olduğu doğrulanmıştır (15). Bir çalışmada *Bacteroidetes Firmicutes*’in bağırsaklardaki oranı obez ve zayıf bireyler için ayırt edici bir özellik olduğu ve obez bireylerde nispeten daha düşük olduğu bulunmuştur (16). Bireyin oral mikrobiyotasındaki değişiklikler, diyabetle ilişkilendirmiştir. Diyabetik farelerin ağız boşluğunda *Enterobacteriaceae, Aerococcus, Enterococcus* ve *Staphylococcus* seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Raporlar, oral kaynaklı mikropların İrretable Barsak hastalığı İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü enfeksiyonu ve karaciğer sirozu gibi hastalıklarla ilişkili olduğunu göstermiştir (17). Artan kanıtlar, mikrobiyotanın MSS ile ilişkili olduğunu göstermiştir (18). Canlı *Bifidobacterium Infantis, Lactobacillus acidopilus* ve *Bacillus cereus'tan* oluşan probiyotik takviyesi, bağırsak mikrobiyota sistemini dengelemiş ve bağırsak bütünlüğü için çok önemli olan bağırsak sıkı birleşme proteini ekspresyonunu düzenlemiştir (19). Gebe kadınlar üzerine yapılan bir çalışma da gebe kadınların 14-16. haftalarında verilen *Lactobacillus rhamnosus HN001*'in doğum sonrası depresyon üzerindeki etkisi değerlendirilmiş. Probiyotik tedavi gören gebelerin ortalama olarak daha düşük depresyon ve anksiyete skorları olduğu görülmüştür. Probiyotiklerin doğum sonrası depresyonun tedavisi veya önlenmesi için umut verici olabileceği ve probiyotiklerin ruh halindeki iyileşmede olumlu etki gösterebileceği gözlenmiştir (20). Yapılan tüm bu çalışmalar sonucunda probiyotiklerin insan sağlığı üzerinde birçok faydalı etkisi olduğu tespit edilmiştir.

**Tablo 1.** Probiyotiklerin faydalı etkileri

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **YARARLAR** | **KULLANILAN PROBİYOTİKLER** | **POTANSİYEL MEKANİZMA** |
| Karaciğer  hastalığı  tedavi | -*Bifidobacterium Infantis*  -*Lactobacillus acidophilus*  -*Bacillus cereus* | -Bağırsak sıkı birleşme proteininin ifadesini arttırma  -endotoksinlerin portal dolaşıma girmesini önleme |
| Bağışıklık | -*Bacteroides fragilis*  -*Faecalibacterium prausnitzii*  -*Lactobacillus reuteri*  - *Escherichia coli* | -İndol-3-laktik asit gibi bakteri metabolitleri, immün hücrelerin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını tetikleme  - İmmün hücrelerin aktive ve artmış tümör infiltrasyonu ve indüklenmiş kanser hücresi ölümü |
| Yüksek tuzun neden olduğu hipertansiyonun iyileştirilmesi | -*Lactobacillus such*  -*L. Murinus* | -Azaltılmış T yardımcı 17 hücresi |
| Alerji | -*Lactobacillus species*  -*L. Rhamnosus* | -Antijenlerin penetrasyonunu engelleyen bağırsak bütünlüğü  -Lokal inflamasyonun veya tolerans indüksiyonunu değiştirme |
| Mental sağlık | -*Lactobacillus rhamnosus*  -*L. Helveticus* | Nörotransmitter GABA reseptörlerinin ekspresyonunda değişiklik; azalmış stres hormonları |
| Yaşam süresi | -*Lactobacillus plantarum*  -*Lactobacillus fermentum*  -*Bifidobacteria longum spp. İnfantis* | -Gut-beyin ekseni iletişimi ve konakçıyı iyileştirme  -İnflamasyon, oksidatif stres ve mitokondriyal kompleks bütünlüğün kaybı |
| Azalan sepsis mortalitesi ve sendromu | -*Lactobacillus plantarum* | -Gram negatif bakterilerin kana geçmesini önleme |
| Ağız sağlığı | -*Streptococcus dentisani* | -Başlıca oral patojenlerin, bakteriyosinlerin üretilmesi ve bir arjolitik yoldan amonyum üretimi ile asidik pH'ı tamponlaması yoluyla büyümesini inhibe etme |

**2.2. Prebiyotikler**

ISAPP’a göre Prebiyotiklerin bilimsel tanımı “Konakçı sağlığını olumlu yönde etkileyen mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan substratlardır”. Çoğunlukla prebiyotikler; insan vücudunun sindiremediği, kolonumuz veya vücudunuzun başka bir yerinde yaşayan faydalı mikroorganizmalar için 'yiyecek' olarak işlev gören çözünebilir lif türleridir (9). Bazı araştırmacılar tarafından ise Prebiyotikler, mikrobiyotada faydalı mikroorganzimaların sayısını arttıran sindirilemez bitki bazlı karbonhidratlar (Oligosakaritler ve dirençli nişastalar) olarak tanımlanmaktadır (21).

Bağırsak sağlığının iyileştirilmesi için günde en az 5 gram prebiyotik tüketilmesi önerilir. Hastalıkta ve sağlıkta prebiyotikler, bağırsak mikrobiyotasını değiştirmenin bir yoludur (22). Prebiyotiklerin sağlık üzerine diğer etkileri; kalsiyum emilimini arttırma, kan şekerini düzenleme, bağırsak geçiş süresini azaltmak için kolonik bakteriyel fermantasyonu arttırmadır (23). Sonuç olarak, düzenli probiyotik ve prebiyotik tüketimi, bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini destekleyerek ruh sağlığını ve yaşam kalitesini iyileştirebilir.

**2.3. Psikobiyotikler**

Psikobiyotikler; psikotropik özelliklere sahip olan ajanların en yenisidir. Bir psikobiyotik “Yeterli miktarda alındığında, psikiyatrik bir hastalıktan muzdarip olan hastalarda sağlık yararı sağlayan canlı bir organizma” olarak tanımlanmaktadır (24). Psikobiyotiklere örnek olarak, Bifidobacterium infantis, Escherichia Bacillus Saccharomyces Candida Streptococcus örnek verilebilir. Yapılan çalışmalar da bağırsaktaki iyi bakterin miktarındaki artışın inflamasyonu ve kortizol düzeyini azaltabildiğini ve böylelikle stres tepkisini azaltarak depresyon, anksiyete semptomlarını azalttığını, hafızayı iyileştirdiğini ve hatta sosyal kaygıda iyileşme sağladığını göstermiştir (25).

Yapılan çalışmada bağırsak mikrobiyotasının bozulmasının fiziksel ve zihinsel sağlığı bozabileceği gösterilmiştir (26). Hem bağırsak hem de zihinsel hastalıkta ortak olan mekanizmaların araştırılması, beyin-bağırsak aksı iletişiminin birçok humoral ve sinirsel yolunu ortaya çıkarmıştır (27). İncelenen bir derleme çalışmada probiyotiklerin hayvan modellerinde; ruh halini, kaygıyı, bilinç düzeyini, sinyal ve sinirsel aktiviteyi iyileştirdiğini ortaya konmuştur (28).

Bağırsak enfeksiyonları ve beyin fonksiyonu arasında doğrudan bir bağlantı olduğu, özellikle Sifiliz ve Lyme hastalığının sıklıkla psikiyatrik semptomları arttırdığı uzun zamandır bilinmektedir (29). Bağışıklık sistemi, beyin ve bağırsak arasında var olan dinamik dengede önemli bir rol oynamaktadır (30). Hayvan modellerini kullanarak yapılan araştırmalar; bulaşıcı mikroorganizmaların, bağırsaktan beyne immün sinyal yollarının aktivasyonu yoluyla bireyin davranışsal faaliyetlerini etkilediğini açıkça göstermiştir (31). Örneğin, patojenik bakteri olan *Campylobacter jejuni*, belirli dozlarda farelere uygulandığında, kaygı verici davranışlarda bulundukları gözlemlenmiştir (32).

Genel olarak, bitki bazlı karbonhidratların bağırsak bakterileri tarafından metabolizması sonucu, potansiyel olarak hem yerel otonomik nöronları hem de merkezi sinir sistemi elemanlarını etkileyebilecek çeşitli nöroaktif bileşikler üretilir (33). Bu nöroaktif bileşikler; butirat, propiyonat ve asetat içeren uzun zincirli yağ asitleridir (34). Bireyin bağırsaklarında üretilen bu uzun zincirli yağ asitleri konakçı fizyolojisini önemli ölçüde etkilerler. Bu üretilen kısa zincirli yağ asitleri daha sonra kalın bağırsaktan dolaşıma girer (35). Kan kısa zincirli yağlarının nispi oranı diyete ve spesifik bakterilere göre değişebilir (36). Örneğin, *Lactobacillus rhamnosus* varlığında malt ürünlerinin kemirgenler tarafından alınması, serum butiratı önemli ölçüde yükselttiği gözlemlenmiştir (37). Bu fermantasyon metabolitlerinin çoğu karaciğer ve kaslara girmesine rağmen, küçük bir oranı beyne nüfuz ederek psikotropik etki gösterirler (38). Ruh sağlığı ile ilgili olarak; uzun zincirli yağ asitleri, G protein-eşli reseptörler 41 ve 43'ün aktivasyonu yoluyla sempatik ve otonom sinir sistemini doğrudan stimüle ederler (39). Uzun zincirli yağ asitleri beyin bariyerine nüfuz edebilse de, endojen uzun zincirli yağ asitleri beyinde nörolojik fonksiyonu etkileme derecesi ne kadar belirgin oldukları belli değildir (40). Yapılan çalışmada sodyum butiratın, Parkinson ve Huntington hastalığının hayvan modellerinde hastalığın ilerlemesini azaltabileceği gösterilmiştir. Daha yüksek yağ ve şekerli ürünler içeren geleneksel bir Batı diyeti gibi diyet modellerinin saldırganlık, kaygı ve depresyon insidansı ile doğrı orantılı; Akdeniz diyetinin ise depresyon insidansı ile ters orantı olduğu gözlemlenmiştir (41). Duygudurum bozuklukları ile ilgili olarak, triptofan bakımından zengin bir diyetin, serotonin seviyelerini düzenleyerek strese bağlı ruh halinin bozulmasını azalttığı bildirilmiştir (42). Yapılan bir çalışmada omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri ve flavonoidler açısından zengin bir diyetin, depresyon riskini azalttığı görülmüştür. Bu nedenle diyet ve beslenme, psikiyatrik hastalıklarda ilaçlara alternatifler hale gelmiştir (43). Yapılan bir çaılşmada probiyotik gıda alımının Hasta Sağlık Anketi-9 ile ölçülen düşük şiddetli depresif belirtilerin prevalansı ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (44). Sonuç olarak Psikobiyotikler ve psikobiyotikler tarafından üretilen nöroaktif bileşikler bireyin ruh halinin düzenlenmesine farklı yollarla etki etmektedir.

**2.3.1.Psikobiyotiklerin Anksiyete, Stres ve Depresyon Üzerine Etkisi**

1941’de Estes ve Skinner anksiyeteyi ‘Herhangi bir stres anında kişinin içinde bulunduğu kaygı, endişe ve bunalım durumu’ olarak tanımlamışlardır (45). Dinan ve arkadaşları tarafından önerilen psikobiyotiklerin kullanılması anksiyete ve depresyon davranışlarının düzeltilmesi için kesin bir strateji gerektirebilir (46). Yapılan birçok çalışma ve artan sayıda kanıt, psikobiyotiklerin anksiyete ve stres üzerinde psikotropik etkileri olduğunu ve stres etkilerinin probiyotiklerle tersine çevrildiği gösterilmiştir (47). Psikobiyotiklerin anksiyete ve stres üzerine etkilerini araştırmak için yapılan birçok çalışma Tablo 2’de detaylı olarak gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Mental sağlık için rapor edilen psikobiyotikler

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ÇALIŞMA MODELİ** | **PSİKOBİYOTİK DOZU,YOLU VE YÖNTEMİ** | **PROBİYOTİK UYGULAMA SÜRESİ** | **TEST** | **GÖZLEM ÖZETİ** |
| ELS fareleri  N=10/grup | *L. plantarum PS128*  109CFU/fare/sonda ile | 1. Gün | -SPT  -OFT  -EPM  -FST  -Monaaminler ve metabolitler  -Serum örnekleri | -Anksiyete benzeri davranışlar↓  -ELS farelerinde depresyona benzer davranışlar↓  -ELS farelerinde Y kortikosteron düzeyleri↓  -Tümör nekroz faktörü-a ve İnterlökin-6↓  -Dopamin ve serotonin seviyeleri ↑ |
| Mikropsuz fareler  N=10/grup | Isı ile öldürüldü veya yaşıyor  *L. plantarum PS128*  109CFU/fare/sonda ile | 1. Gün | -OFT  -EPM  -FST  -Monoamin ve metabolitler  -Serum örnekleri | -Lokomotor etkinliği↑  -Anksiyete benzeri davranışlar↓  -Dopamin ve serotonin seviyeleri↑ |
| Erkek SPF CRS sıçanları  N=8/grup | *L. helveticus NS8*  109CFU/içme suyunda ml | 1. Gün | -SPT  -EMG  -OFT  -ORT  -OPT  -Beyin monoamin nörot karıştırıcıları  -Plazma | -Anksiyete ve depresyon↓  -Bilişsel işlev bozukluğu↓  -Plazma Kortikotropin salıcı horman ve Adrenokortikotropin hormon seviyesi↓  -Plazma İnterlökin-10 seviyesi↑  -Serotonin ve dopamin düzeyleri↑ |
| Erkek BALB / c fareleri  N=22/grup | *B. longum 1714* ve *B. breve 1205*  109CFU/sonda ile | * 1. Gün | -SIH  -DMP  -EPM  -OPT  -TST  -FST | *B. longum 1714:*  -Stres↓  -Depresyon↓  -Anksiyete↓  *B. breve 1205:*  -Anksiyete↓ |
| Erkek BALB / c fareleri  N=16/grup | *L. rhamnosus (JB-1*)  109CFU/fare/sonda ile | 1. Gün | -OFT  -SIH  -EPM  -FST | -Depresyon↓  -Plazma Kortikotropin salıcı hormon seviyesi↓  -GABA reseptör↑ |
| Erkek T-muris enfekte AKR fareleri  L. rhamnosus: N=10  B. longum:  N= 16  Plasebo  N=16 | *L. rhamnosus NCC4007* ve *B. longum NCC3001* | 1. Gün | -Açık/koyu tercih testi  -Yavaşlama testi | *Bifidobacterium longum NCC3001*:  -Anksiyete benzeri davranışlar↓  -BDNF↑ |

ELS: Erken yaşam stresi; SPT: Sükroz tercih testi; OFT: Açık alan testi; EPM: Yükseltilmiş artı labirent; FST: Zorla yüzme testi; NA: uygulanamaz; PAL: Eşli ortak öğrenme; SPF: Spesifik patojensiz; CRS: kronik kısıtlama stresi; ORT: Nesne tanıma testi; OPT: Nesne yerleştirme testi; BDNF: beyin kaynaklı nörotrofik faktör; SIH: stres kaynaklı hipetermi; DMB: Defansif mermer gömme; TST: Kuyruk süspansiyon testi;

Yukarıda belirtilen çalışmalar, psikobiyotiklerle alakalı umut verici bazı kanıtlar göstermiş olsa da, insanlardan elde edilen veriler sınırlı kalmıştır. Bu alanda daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Depresyon; hastalarda belirgin engellere yol açabilen ve küresel hastalık yükünün önde gelen bir nedeni haline gelen yaygın bir zihinsel hastalıktır. Birey için depresyon, bir çeşit ruhsal çökkünlüktür (48). Bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirmek için probiyotik tüketimi, depresyonu olan hastaları tedavi etmenin yeni bir yolu olabilir (49). Hayvan çalışmaları, probiyotik tüketiminin beyin fonksiyonlarını değiştirebileceğini, kaygı ya da depresyona benzer davranışları azaltabileceğini göstermiştir (50).

İncelenen bir meta-analizde probiyotik tüketiminin hafif ve orta şiddette depresyonlu hastalarda duygudurum semptomlarını iyileştirebileceğini, ancak sağlıklı bireyler de duygudurum semptomları üzerinde anlamlı bir etki göstermediğini göstermiştir (51, 52). Psikobiyotiklerin klinik popülasyondaki depresif semptomları azaltmada etkili olduğu bulunmuştur Fakat bu durum değişmektedir (53). Depresif semptomların iyileştirilmesine yönelik etkilirinin anlaşılması için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Birçok mekanizma probiyotiklerin olası antidepresan etkisini açıklayabilir (54). İlk olarak, bağırsak beyin ekseni ve enflamatuar yolaklar, probiyotikler ile beyin arasındaki kritik etkileşimlerden sorumlu olabilir (55). Yapılan bir çalışma da Probiyotiklerin tüketimi, bağırsak beyin ekseninin hiperaktivitesini hafifletmiş, artan bağışıklık tepkisini normalleştirmiş ve sıçanlarındaki depresif benzeri davranışları tersine çevirmiştir (56). Örneğin, *L. rhamnosus*, farelerde stres kaynaklı kortikosteron seviyesini, anksiyete ve depresyonla ilgili davranışları azaltmıştır (54). Yapılan bir çalışmada uzun zincirli yağ asidi düzeyleri, prebiyotik tedavi sonrası fareler de kronik stres, depresif ve anksiyete davranışları ile korele olduğu bulunmuş. Nörotransmiterler mikroorganizmalar tarafından modüle edilebilir (52). Örneğin, bağırsak mikroorganizmaları, bağırsaktan emilen ve serotonin sentezi için MSS'ye nakledilen triptofanın metabolizmasını etkileyebilir (56). Yukarıda belirtilen çalışmalar, psikobiyotiklerle alakalı umut verici bazı kanıtlar göstermiş olsa da, insanlardan elde edilen veriler sınırlı kalmıştır.

**2.3.2. Psikobiyotiklerin Alzheimer Üzerine Etkisi**

Alzheimer; nöral yapılarda ilerleyici hücre kaybıyla ve ilerleyici bir hafıza kaybı ile karakterize bir tablodur. Hastalığın başlıca klinik belirtisi bellek bozukluğudur. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde bilişsel, davranışsal ve motor fonksiyonlarda azalmayla beraber bireyin yaşam kalitesi düşer ve hasta temel ihtiyaçlarını karşılayamayacak hale gelir (57).

Yapılan bir çalışmada, transgenik Alzheimer farelerine probiyotik formülasyonun uygulanmasının, Sirtuin-1'e bağlı mekanizmaları indükleyerek oksidatif stresi önemli ölçüde azalttığını bulmuşlardır. Yapılan iki çalışmada, çoklu suş*, L. acidophilus, Lactobacillus fermentum, B. lactis* ve *B. longum'*un Alzhimer'lı hayvanlar üzerine etkisi araştırılmıştır*. Bifidobacterium spp*. ve *Lactobacillus spp.* Probiyotikleri müdahalesi sonrası dışkıda Koliform azalmış. Ayrıca, probiyotik takviyesi, Alzheimer’lı sıçanların da kontrol sıçanlarına kıyasla öğrenme ve hafıza eksikliklerini iyileştirdiği gözlemlenmiş. Ayrıca bu çalışmalar da Alzheimer’lı grupta uygulanan probiyotikler amiloid plak sayısında, inflamasyon ve oksidatif stres üzerinde azaltıcı etkisi olduğu gözlenmiş (58). Bununla birlikte bazı çalışmalar da ise probiyotik takviyesinin ağır Alzheimer üzerinde tutarsız etkileri olduğu gösterilmiştir (59). Probiyotiklerin Alzheimerı tedavi etmedeki etkinliğinin daha iyi anlaşılması için Alzheimerın şiddeti ve yaşı gibi faktörlerin dikkate alınmasına yönelik daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (60).

**2.3.3. Psikobiyotiklerin Parkinson Hastalığı Üzerine Etkisi**

Parkinson hastalığı, James Parkinson tarafından 1817 tarihlinde bulunmuştur. Parkinson karmaşık, ilerleyici, nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlamıştır. Başlangıç yaşı ortalama 60’tır. Hastaların %5 kadarında başlangıç yaşı 40 altıdır. Beyin sapı bölgesinde bulunan siyah çekirdek isimli bir hücre grubunda yavaş ilerleyen hücre ölümü ile karakterizedir. Bu hücrelerdeki ilerleyici kayıp sebebi henüz bilinmemektedir. Siyah çekirdekteki hücre grubu “dopamin” denilen bir kimyasal maddeyi üretir. Dopamin hareketlerimizin düzenli ve akıcı olmasını sağlar. Parkinson da siyah çekirdekteki hücrelerin azalması sonucunda dopamin eksikliği olmaktadır. Günümüzde psikobiyotik olarak adlandırdığımız canlıların Parkinson tedavisinde etkili olabileceği düşünülmektedir (61).

Kabızlık, Parkinson hastalarında görülen yaygın bir semptomdur (62). Parkinsonun kritik patolojik özelliklerinden biri, yanlış katlanmış a-suklein proteininin birikmesine neden olan dopaminerjik nöronların oluşumudur (63). Chandra ve arkadaşları enteroendokrin hücrelerde a-sinükleinin üretildiğini bildirilmişlerdir. Yanlış katlanmış a-synuclein ilk önce enteroendokrin hücrelerinde üretilir ve sinir sistemine yayılır (65).

Randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir klinik çalışma da, Parkinson’lu hastalara 12 hafta boyunca *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *Lactobacillus reuteri* ve *L. fermentum* içeren probiyotik bir destek verilmiş. Probiyotik tüketen grup, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği'nde kontrol grubuna kıyasla daha düşük bir puan almış (66). Bir randomize kontrollü çalışma, Parkinson’lu bireyler de periferal kan mononükleer hücrelerinde iltihaplanma, insülin ve lipid ile ilgili genlere odaklanmıştır. 12 haftalık bir müdahalenin ardından, probiyotik takviyesini alan Parkinson’lu denekler, İnterlökin-1, İnterlökin-8 ve tümör nekroz faktörü alfa' nın belirgin bir şekilde regüle edildiği gösterilmiştir (67). Yukarıda belirtilen çalışmalar sonucunda psikobiyotiklerin Parkinson da oksidatif stresi ve iltihapları azaltarak, psikobiyotiklerin umut verici etkilerinin olduğunu göstermiştir (68).

**3. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Yapılan birçok çalışma ve raporlar sonucunda psikbiyotiklerin insan sağlığı üzerindeki etkileri hakkında birçok kanıt sağlamıştır. Tekli veya çoklu suşların bazıları, iltihabın azaltılması, bağırsak beyin ekseni ve nöroaktif maddeleri düzenlenmesini sağlayarak bireylerde oluşan olumsuz ruh halini, kaygıyı, depresyonu ve stres yanıtı dahil olmak üzere MSS işlevlerini iyileştirebileceği anlaşılmıştır. Ayrıca, yapılan bazı çalışmalar da psikobiyotiklerin bağırsak mikrobiyotası, inflamasyon, oksidatif stresi, oksidatif durumu ve insülin işlevini değiştirerek nörodejeneratif ve nörogelişimsel bozukluklar üzerinde ümit verici etkiler göstermiştir. Bu nedenle, psikobiyotik tedaviler nörodejeneratif ve nörogelişimsel bozukluklardan muzdarip insanların yaşam kalitesini arttırmak için umut verici bir tedavi yöntemi olabilir. Psikobiyotiklerin nörodejeneratif ve nörogelişimsel bozukluklar için alternatif bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilmesi için bu alanda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. LUCKEY T.D., (1972), Introduction to intestinal microecology.
2. KAU A.L., AHERN P.P., GRİFFİN N.W., GOODMAN A.L., GORDON J.I., (2011), Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature*, *474*(7351), 327.
3. KANG D.W., PARK J.G., ILHAN Z.E., WALLSTROM G., LABAER J., ADAMS J.B., KRAJMALNIK-BROWN R.,(2013), Reduced incidence of Prevotella and other fermenters in intestinal microflora of autistic children. *PloS one*, *8*(7).
4. CARABOTTI M., SCIROCCO A., MASELLI M.A., SEVERI C., (2015), The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of gastroenterology: quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*, *28*(2), 203.
5. O’MAHONY S.M., CLARKE G., BORRE Y.E., DINAN T.G., CRYAN J.F., (2015), Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural brain research*, *277*, 32-48.
6. SUCKSDORFF M., LEHTONEN L,, CHUDAL R., SUOMINEN A., JOELSSON P., GISSLER M., SOURANDER A., (2015), Preterm birth and poor fetal growth as risk factors of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*, *136*(3), e599-e608.
7. ROSHCHINA V.V., (2016), New trends and perspectives in the evolution of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. In *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health* (pp. 25-77). Springer, Cham.
8. VOGT N.M., KERBY R.L., DILL-MCFARLAND K.A., HARDING S.J., MERLUZZI A.P., JOHNSON S.C., BENDLIN B.B., (2017), Gut microbiome alterations in Alzheimer’s disease. *Scientific reports*, *7*(1), 13537.
9. ISAAP, (2019), What are Probiotics. Erişim Adresi: [<https://isappscience.org/for-clinicians/resources/probiotics/#toggle-id-1>]Erişim Tarihi: 15.12.2019
10. FAO, (2006), Probiotics in Food. Erişim Adresi: [<http://www.fao.org/3/a-a0512e.pdf>] Erişim Tarihi: 10.12.2019
11. ROTHHAMMER V., MASCANFRONI I.D., BUNSE L., TAKENAKA M.C., KENISON J.E., MAYO L., ALVAREZ J.I., (2016), Type I interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte activity and central nervous system inflammation via the aryl hydrocarbon receptor. *Nature medicine*, *22*(6), 586.
12. DINAN T.G., STANTON C., CRYAN J.F., (2013), Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*, *74*(10), 720-726.
13. MISRA S., MOHANTY D., (2019), Psychobiotics: A new approach for treating mental illness?. *Critical reviews in food science and nutrition*, *59*(8), 1230-1236.
14. ROSHCHINA V.V., (2016), New trends and perspectives in the evolution of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. In *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health* (pp. 25-77). Springer, Cham
15. BERTUCCİNİ L., RUSSO R., IOSI F., SUPERTI F., (2018), Lactobacilli and lactoferrin: Biotherapeutic effects for vaginal health. *Journal of Functional Foods*, *45*, 86-94.
16. COSTEDIO M.M., HYMAN N., MAWE G.M., (2007), Serotonin and its role in colonic function and in gastrointestinal disorders. *Diseases of the colon & rectum*, *50*(3), 376-388.
17. LEBLHUBER F., STEINER K., SCHUETZ B., FUCHS D., GOSTNER J.M.,(2018), Probiotic supplementation in patients with Alzheimer's dementia-an explorative intervention study. *Current Alzheimer Research*, *15*(12), 1106-1113.
18. GNANAVEL S., (2015), Psychobiotics: the latest psychotropics. *Indian journal of psychological medicine*, *37*(1), 110-110.
19. TAMTAJI O.R., TAGHIZADEH M., KAKHAKI R.D., KOUCHAKI E., BAHMANI F., BORZABADI S., ASEMI Z., (2019), Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, *38*(3), 1031-1035.
20. DAWSON S.L., DASH S.R., JACKA F.N., (2016), The importance of diet and gut health to the treatment and prevention of mental disorders. In *International review of neurobiology* (Vol. 131, pp. 325-346). Academic Press.
21. FROEBEL L.K., JALUKAR S., LAVERGNE T.A., LEE J.T., DUONG T., (2019), Administration of dietary prebiotics improves growth performance and reduces pathogen colonization in broiler chickens. *Poultry science*, *98*(12), 6668-6676.
22. ISAAP, (2019), History of Probiotics. Erişim Adresi: [<https://isappscience.org/for-clinicians/resources/probiotics/#toggle-id-2>] Erişim Tarihi: 15.12.2019
23. ISAAP, (2019), Prebiotics. Erişim Adresi: [<https://isappscience.org/for-scientists/resources/prebiotics/>] Erişim Tarihi: 12.12.2019
24. TANG F., REDDY B.L., SAIER J.R.M.H., (2014), Psychobiotics and their involvement in mental health. *Journal of molecular microbiology and biotechnology*, *24*(4), 211-214.
25. MISRA S., MOHANTY D., (2019), Psychobiotics: A new approach for treating mental illness?. *Critical reviews in food science and nutrition*, *59*(8), 1230-1236.
26. BRUCE-KELLER A.J., SALBAUM J.M., BERTHOUD H.R., (2018), Harnessing gut microbes for mental health: getting from here to there. *Biological psychiatry*, *83*(3), 214-223.
27. MARTIN-SUBERO M., ANDERSON G., KANCHANATAWAN B., BERK M., MAES M., (2016), Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune-inflammatory, oxidative, and nitrosative stress; tryptophan catabolite; and gut–brain pathways. *CNS spectrums*, *21*(2), 184-198.
28. ROSHCHINA V.V., (2016), New trends and perspectives in the evolution of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. In *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health* (pp. 25-77). Springer, Cham.
29. FOSTER J.A., RINAMAN L., CRYAN J.F., (2017), Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress*, *7*, 124-136.
30. BIESIADA G., CZEPIEL J., PTAK-BELOWSKA A., TARGOSZ A., KRZYSIEK-MACZKA G, STRZALKA M., MACH T., (2012), Expression and release of leptin and proinflammatory cytokines in patients with ulcerative colitis and infectious diarrhea. *J Physiol Pharmacol*, *63*(5), 471-481.
31. WILLING B.P., VACHARAKSA A., CROXEN M., THANACHAYANONT T., FINLAY B.B., (2011), Altering host resistance to infections through microbial transplantation. *PloS one*, *6*(10), e26988.
32. NANCE D.M., SANDERS V.M., (2007), Autonomic innervation and regulation of the immune system (1987–2007). *Brain, behavior, and immunity*, *21*(6), 736-745.
33. CHENG D., SONG J., XIE M., SONG D., (2019), The bidirectional relationship between host physiology and microbiota and health benefits of probiotics: A review. *Trends in Food Science & Technology*.
34. BRUCE-KELLER A.J., SALBAUM J.M., BERTHOUD H.R., (2018), Harnessing gut microbes for mental health: getting from here to there. *Biological psychiatry*, *83*(3), 214-223.
35. OPIE R.S., ITSIOPOULOS C., PARLETTA N., SANCHEZ-VILLEGAS A., AKBARALY T.N., RUUSUNEN A., JACKA F.N., (2017), Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutritional neuroscience*, *20*(3), 161-171.
36. FOSTER J.A., RINAMAN L., CRYAN J.F., (2017), Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress*, *7*, 124-136.
37. CHOI J.Y., PARK M.N., KIM C.S., LEE Y.K., CHOI E.Y., CHUN W.Y., SHIN D.M., (2017), Long-term consumption of sugar-sweetened beverage during the growth period promotes social aggression in adult mice with proinflammatory responses in the brain. *Scientific reports*, *7*, 45693.
38. DAWSON S.L., DASH S.R., JACKA F.N., (2016), The importance of diet and gut health to the treatment and prevention of mental disorders. In *International review of neurobiology* (Vol. 131, pp. 325-346). Academic Press.
39. CHAKRABORTI C.K., (2015), New-found link between microbiota and obesity. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, *6*(4), 110.
40. ABDELHAMID E.R., SHAABAN S.Y., HELAL R.G., EL-GENDY Y.G., MATTA L.F., ELSHAKANKIRY H.M., BAYOUMY A., (2017), OR47: Nuclear Tomographic Imaging and Nutritional Rehabilitation for Cerebral Functions Follow up in Kwashiorkor. *Clinical Nutrtion*, *36*, S19.
41. JUNG J.Y., LEE S.H., JEON C.O., (2014), Kimchi microflora: history, current status, and perspectives for industrial kimchi production. *Applied microbiology and biotechnology*, *98*(6), 2385-2393.
42. BRANISTE V., AL-ASMAKH M., KOWAL C., ANUAR F., ABBASPOUR A., TÓTH M., GULYÁS B., (2014), The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice. *Science translational medicine*, *6*(263), 263ra158-263ra158.
43. LAURENT R.S., O’BRIEN L.M., AHMAD S.T., (2013), Sodium butyrate improves locomotor impairment and early mortality in a rotenone-induced Drosophila model of Parkinson’s disease. *Neuroscience*, *246*, 382-390.
44. LEBLHUBER F., STEINER K., SCHUETZ B., FUCHS D., GOSTNER J.M., (2018), Probiotic supplementation in patients with Alzheimer's dementia-an explorative intervention study. *Current Alzheimer Research*, *15*(12), 1106-1113.
45. DINAN T.G., STANTON C., CRYAN J.F., (2013), Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry*, *74*(10), 720-726.
46. CHENG D., SONG J., XIE M., SONG D., (2019), The bidirectional relationship between host physiology and microbiota and health benefits of probiotics: A review. *Trends in Food Science & Technology*.
47. CHOI JY., PARK MN., KIM C.S., LEE Y.K., CHOI E.Y., CHUN W.Y., SHIN D.M., (2017), Long-term consumption of sugar-sweetened beverage during the growth period promotes social aggression in adult mice with proinflammatory responses in the brain. *Scientific reports*, *7*, 45693.
48. GUO G., JIA K.R., SHI Y., LIU X.F., LIU K.Y., QI W., ZOU Q.M., (2009), Psychological stress enhances the colonization of the stomach by Helicobacter pylori in the BALB/c mouse. *Stress*, *12*(6), 478-485
49. CIPRIANI A., FURUKAWA T.A., SALANTI G., CHAIMANI A., ATKINSON L.Z., OGAWA Y., EGGER M., (2018), Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Focus*, *16*(4), 420-429.
50. LIU Y.W., LIU W.H., WU C.C., JUAN Y.C., WU Y.C., TSAI H.P., TSAI Y.C., (2016), Psychotropic effects of Lactobacillus plantarum PS128 in early life-stressed and naïve adult mice. *Brain research*, *1631*, 1-12.
51. NG Q.X., PETERS C., HO C.Y.X., LIM D.Y., YEO W.S., (2018), A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Journal of affective disorders*, *228*, 13-19.
52. BRUCE-KELLER A.J., SALBAUM J.M., BERTHOUD H.R., (2018), Harnessing gut microbes for mental health: getting from here to there. *Biological psychiatry*, *83*(3), 214-223.
53. ROSHCHINA V.V., (2016), New trends and perspectives in the evolution of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. In *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health* (pp. 25-77). Springer, Cham.
54. O’MAHONY S.M., CLARKE G., BORRE Y.E., DINAN T.G., CRYAN J.F., (2015), Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behavioural brain research*, *277*, 32-48.
55. AIT‐BELGNAOUİ A., COLOM A., BRANISTE V., RAMALHO L., MARROT A., CARTIER C., TOMPKINS T., (2014), Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress‐induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterology & Motility*, *26*(4), 510-520.
56. DESBONNET L., GARRETT L., CLARKE G., KIELY B., CRYAN J.F., DINAN T.G., (2010), Effects of the probiotic Bifidobacterium infantis in the maternal separation model of depression. *Neuroscience*, *170*(4), 1179-1188.
57. AGAHI A., HAMIDI G.A., DANESHVAR R., HAMDIEH M., SOHEILI M., ALINAGHIPOUR A., SALAMI M., (2018), Does severity of Alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? A double blind clinical trial. *Frontiers in neurology*, *9, 662*
58. CHENG D., SONG J., XIE M., SONG D., (2019), The bidirectional relationship between host physiology and microbiota and health benefits of probiotics: A review. *Trends in Food Science & Technology*.
59. LEBLHUBER F., STEINER K., SCHUETZ B., FUCHS D., GOSTNER J.M., (2018). Probiotic supplementation in patients with Alzheimer's dementia-an explorative intervention study. *Current Alzheimer Research*, *15*(12), 1106-1113.
60. BUROKAS A., ARBOLEYA S., MOLONEY R.D., PETERSON V.L., MURPHY K., CLARKE G., CRYAN J.F., (2017), Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biological psychiatry*, *82*(7), 472-487.
61. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI, (2018), Parkinson Hastalığı. Erişim Adresi: [<https://bakirkoyruhsinireah.saglik.gov.tr/TR,101845/parkinson.html>] Erişim Tarihi: 30.11.2019
62. LIDDLE R.A., (2018), Parkinson’s disease from the gut. *Brain research*, *1693*, 201-206.BARICHELLA M, CEREDA E, PEZZOLI G (2009). Major nutritional issues in the management of Parkinson's disease. *Movement disorders*, *24*(13), 1881-1892.
63. SHULTS C.W., (2006), Lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(6), 1661-1668.
64. TAMTAJI O.R., TAGHIZADEH M., KAKHAKI R.D., KOUCHAKI E., BAHMANI F., BORZABADI S., ASEMI Z., (2019), Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, *38*(3), 1031-1035.
65. GEORGESCU D., ANCUSA O.E., GEORGESCU L.A., IONİTA I., REISZ D., (2016), nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson’s disease: is there hope?. *Clinical interventions in aging*, *11*, 1601.
66. CASSANI E., PRIVITERA G., PEZZOLI G., PUSANI C., MADIO C., IORIO L., BARICHELLA M., (2011), Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva gastroenterologica e dietologica*, *57*(2), 117-121.