



Psikobiyotik Etki Mekanizmaları ve Bağırsak Mikrobiyotası

Merve Begum OZYUREK¹, Tulay OZCAN²

¹B.U.U., Faculty of Agriculture, Department of Food Engineering, Bursa,
TURKEY, ORCID ID 0000-0001-6889-9938

²B.U.U., Faculty of Agriculture, Department of Food Engineering, Bursa,
TURKEY, ORCID ID 0000-0002-0223-3807

Corresponding Author: Tulay OZCAN, tulayozcan@uludag.edu.tr

Özet

Günümüzde zihinsel rahatsızlıkların tedavisinde fayda sağlayabileceği düşünülen psikobiyotikler ile prebiyotik ve prebiyotikleri içeren gıda takviyelerine olan ilgi giderek artmaktadır. Kaygı ve davranış bozuklukları veya stres gibi durumlarda kullanılan antipsikotik ilaçlara alternatif çözümler sağlayabilme potansiyeline sahip olan psikobiyotikler hakkındaki çalışmalar, umut vadetmektedir. Gastrointestinal sistemde gerçekleşen fermantasyon sonucunda oluşan metabolitler, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini aracılığı ile fiziksel ve zihinsel fayda sağlamakta, psikiyatrik rahatsızlıkların tedavisinde farklı yaklaşımlara olanak tanımaktadır. Bu çalışmada, psikolojik sağlık üzerine yararlı etkileri bulunan psikobiyotikler hakkında yapılan araştırmaların derlenerek sunulması ve bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki etkileşim mekanizmalarının anlaşılmasının sağlanması amaçlanmaktadır.

Article Info

Review Article

Received: 09/06/2020

Accepted: 27/06/2020

Anahtar Kelimeler

Psikobiyotik,
postbiyotik,
mikrobiyota-
bağırsak-beyin
ekseni, mental sağlık

Öne Çıkanlar

Probiyotik bakteriler
ve prebiyotik
bileşenler, bağırsak
dengesini olumlu
yönde etkilemektedir.

Gastrointestinal
sistemdeki bakteriyel
çeşitlilik, bağırsak ve
beyin iletişimi
üzerinde etkili
olmaktadır.

Psikiyatrik
hastalıkların

önlenmesi ve tedavi edilmesi konusunda yeni yaklaşımlar öne süren psikobiyotik çalışmaları giderek dikkat çekmektedir.

Mechanisms of Psychobiotic Effect and Gut Microbiota

Abstract

In these years, there is an increasing interest in food supplements containing probiotics, prebiotics and psychobiotics, which are thought to be beneficial in the treatment of mental disorders. Studies on psychobiotics that provide potential alternative solutions to antipsychotic drugs, which use in conditions such as anxiety, behavioral disorders or stress conditions are promising. The metabolites consists of fermentation in the gastrointestinal tract provide physical and mental benefits through the microbiota-gut-brain axis and allow different approaches in the treatment of psychiatric disorders. In this study, it is aimed to present compiled researches about health benefits on psychobiotics and explain the interaction mechanisms between the gut microbiota and the brain.

Keywords

Psychobiotic, postbiotic, microbiota-gut-brain axis, mental health

Highlights

Probiotic bacteria and prebiotic substrates positively affect the intestinal microflora. Bacterial variety in the gastrointestinal tract have an impact on gut and brain communication. Psychobiological researches that suggest new approaches to the prevention and treatment of psychiatric diseases are remarkable.

1. Giriş

Son yıllarda yapılan klinik araştırmalar, yaşam ve beslenme tarzının konakçının sağlık durumu ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bağlamda proteinler, karbonhidratlar, lipitler, vitaminler, mineraller, fenolik ve antioksidanlar gibi biyoaktif bileşenler, probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler ve postbiyotikler gibi sağlık üzerine

faydalı bileşenleri içeren fonksiyonel gıdaların önemi, araştırmacılar, üreticiler ve tüketiciler tarafından daha fazla dikkat çekmektedir. Doğal, takviye edilmiş, iyileştirilmiş veya zenginleştirilmiş olarak sınıflandırılan bu gıdalardan probiyotikler, prebiyotikler ve postbiyotikler gibi biyoaktif bileşenleri içerenler, nutrasötik gıdalar olarak kabul edilmekte ve sağlık üzerine etkileri araştırılmaya devam etmektedir (Birch ve Bonwick 2019, Rad ve ark. 2020).

Probiyotik bakteriler ve prebiyotik bileşenler, nörolojik, immünolojik, metabolik ve hormonal sinyal yolları ile psikobiyotik etki gösterebilmekte, konakçı hücre için temel besinleri ve bağışıklık sistemine faydalı bileşenleri sağlamanın yanı sıra beyin-bağırsak ekseninde etkili olan nöroaktif bileşenleri de üretebilmektedirler. Son yıllarda yapılan çalışmalar psikobiyotiklerin vücutta iltihabı azaltıcı etkilerinin olduğunu, kortizol seviyesini düşürdüğünü, Otizm, Parkinson ve Alzheimer hastalıkları başta olmak üzere nörodejeneratif ve nörogelişimsel bozukluklarının iyileştirilmesinde etkilerinin bulunduğunu göstermektedir (Bermudez-Humaran ve ark. 2019, Cheng ve ark. 2019).

2. Probiyotik, prebiyotik ve postbiyotikler

Probiyotik çalışmalarının temelleri 20.yy'ın başlarında Elie Metchnikoff tarafından bağışıklık sistemi üzerine yapılan araştırmalarda, gıda takviyelerinin bağırsak mikrobiyotası üzerine olumlu etkileri olduğunun ve toksin üreten bakterilerin gelişimlerini baskıladığının belirtilmesiyle atılmıştır. Sonraki yıllarda yapılan bilimsel araştırmalarda probiyotikler; yeterli miktarda ($\geq 7 \text{ Log}_{10} \text{ kob/g-L}$) tüketildiklerinde sağlık üzerine olumlu etkileri olan bakterileri ve mayaları içeren canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır (Lourens-Hattingh ve Viljoe 2001, Govender ve ark. 2014).

Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak sayılabilmesi için; insanların mide-bağırsak sisteminde doğal olarak bulunuyor olması, bağırsak florasını başta patojen bakteriler olmak üzere istenmeyen mikroorganizmalara karşı koruyan antimikrobiyel bileşenler üretebilmesi, mide asidi, safra tuzları, oksijen ve enzimlere karşı stabilitesini koruyabilmesi, bağırsak duvarına yüksek oranda tutunabiliyor olması, antibiyotiklere karşı dirençli olması ve insan sağlığına fayda sağlıyor olması gerekmektedir (Govender ve ark. 2014, Barat ve Ozcan 2018, Champagne ve ark. 2018, Özcan ve Akpınar-Bayizit 2020).

Yeterli miktarda tüketildiklerinde psikiyatrik hastalıkların tedavisinde yarar sağlayan ve bağırsak disbiyozunu (bağırsak mikrobiyotasının dengesinin bozulması) tedavi etmek için kullanılan bazı probiyotik bakterilere örnekler ve uygulandıkları nörolojik rahatsızlıklar Çizelge 1'de verilmektedir (Misra ve Mohanty 2019).

Probiyotik gıdaların üretiminde kültürlerin etkinliğini arttıran prebiyotik substratlar; bağırsaklardaki yararlı bakterilerin gelişimlerini takviye ederek, ilgili organizmanın bağırsak dengesini olumlu yönde etkileyen gıda bileşenleri olarak tanımlanmaktadır. Konakçı mikroorganizma tarafından seçici olarak kullanılan ve sağlık açısından yarar sağlayan bu bileşenler, kalp sağlığını koruma, kolon kanseri riskini azaltma, solunum sistemi ve sindirim sistemi enfeksiyonlarına karşı vücut direncini artırma, bağırsaklardaki iltihabi reaksiyonları azaltarak alerjilere karşı koruma, vitaminlerin bakteriyel yollarla sentezini artırma, kalsiyum ve magnezyum gibi minerallerin

emilimini yükseltme ve kolesterol seviyesini düşürme gibi birçok aktif rol oynamaktadır. Prebiyotiklerin bağırsakta fermente edilmesi sonucunda bütirik, propiyonik ve asetik asit gibi kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ile laktik asit oluşmakta, bu bileşenler bağırsak pH'sını düşürmekte, bağırsak epitel hücreleri için gerekli enerjiyi sağlamakta ve ayrıca epitel hücrelerini mekanik, kimyasal ve mikrobiyel etkilere karşı korumaktadır (Patil 2013, Gibson ve ark. 2017, Karaman ve Özcan 2018, Mohanty ve ark. 2018).

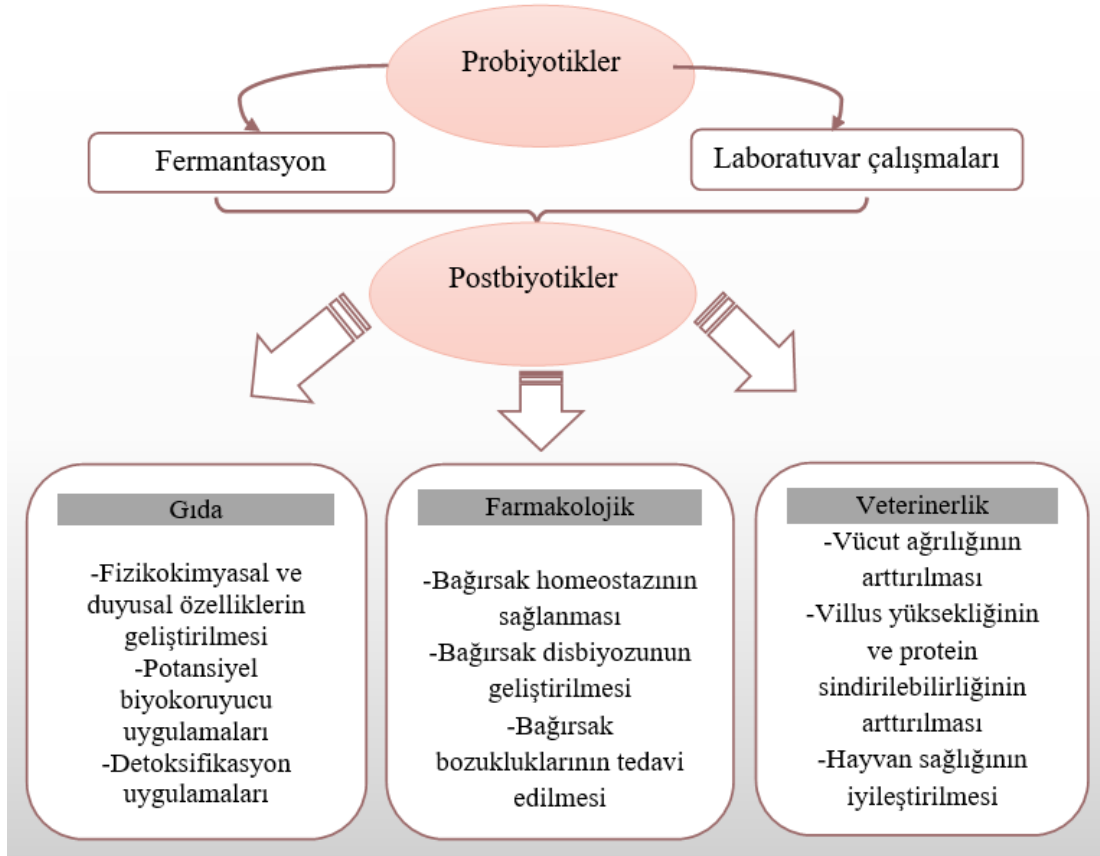
Fermente süt ürünleri başta olmak üzere, izomaltooligosakkaritler açısından zengin olan miso, sake, bal, soya sosu gibi gıdalar, kimchi, fermente balık yağı gibi besinler, diyet lifi açısından zengin olan baklagil tohumları, buğday türleri gibi ürünler prebiyotik özellik göstermekte ve bağırsaktaki faydalı bakterilerin gelişimini teşvik etmektedirler (Goffin ve ark. 2011, Selhub ve ark. 2014, Misra ve Mohanty, 2019).

Çizelge 1. Bazı nörolojik durumlarda kullanılan probiyotik bakteriler

Nörolojik durum	Probiyotik bakteri	Probiyotik bakteri suşu
Anksiyete	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>L. fermentum</i> NS9 <i>L. casei</i> Shirota <i>L. rhamnosus</i> JB-1 <i>L. helveticus</i> ROO52
	<i>Bifidobacterium</i> spp.	<i>B. breve</i> 1205 <i>B. infantis</i> <i>B. longum</i> 1714 <i>B. longum</i> NCC3001 <i>B. longum</i> R0175
Depresyon	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>L. acidophilus</i> <i>L. acidophilus</i> W37 <i>L. brevis</i> W63 <i>L. casei</i> Shirota <i>L. casei</i> W56 <i>L. gasseri</i> OLL2809 <i>L. helveticus</i> NS8
	<i>Lactococcus</i> spp.	<i>L. lactis</i> W19 <i>L. lactis</i> W58
	<i>Bifidobacterium</i> spp.	<i>B. infantis</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. bifidum</i> W23 <i>B. lactis</i> W52 <i>B. longum</i> R0175
Stres	<i>Lactobacillus</i> spp.	<i>L. casei</i> Shirota <i>L. helveticus</i> <i>L. helveticus</i> R0052 <i>L. plantarum</i> PS128 <i>L. rhamnosus</i>
	<i>Bifidobacterium</i> spp.	<i>B. infantis</i> <i>B. longum</i> R0175

Sinbiyotikler; yeterli miktarda tüketildiğinde (6-8 Log₁₀ kob/g-L) konakçının sağlığı üzerine olumlu etkileri olan probiyotik mikroorganizmaların ve prebiyotik kaynağına göre yine yeterli miktarda tüketildiğinde (2.5-10 g/gün) sindirim sistemindeki mikroorganizmaların aktivitesini seçici olarak uyaran, mide-bağırsak sisteminde sindirilmeden kolona ulaşan, burada fermente olan ve konakçı sağlığına yarar sağlayan prebiyotiklerin kombine şekilde bir arada kullanımları anlamına gelmektedir. Sinbiyotikler sayesinde probiyotik mikroorganizmaların ve prebiyotiklerin ayrı ayrı etkilerinin, birlikte kullanımları ile artırılması sağlanmaktadır (Svensson ve Håkansson 2014, Kumar ve ark. 2016, Moumita ve ark. 2017).

Postbiyotikler, probiyotik bakteri fermantasyonu ile üretilen yan ürünler/metabolitler, bunların hüresel bileşenleri veya metabolik aktiviteyi arttıran faktörler olup, ayrıca “parabiyotikler”, “canlı olmayan probiyotikler” ve “biyojenikler” olarak da tanımlanmaktadır. Konakçıya doğrudan veya dolaylı yoldan fayda sağlayabilen bu bileşenler, probiyotik mikroorganizmalar tarafından fermantasyon sırasında doğal olarak ya da laboratuvar koşullarında sentetik olarak üretilebilmektedirler. Postbiyotikler terimi içerisine bakteriyosinler, kısa zincirli yağ asitleri, enzimler, organik asitler gibi hücre metabolitleri, teikoik asit, endo ve ekzopolisakkaritler gibi hücre fraksiyonları ve inaktif halde bulunan mikrobiyel hücreler de dahil edilmektedir. Bağırsaklardaki mikroorganizmalar tarafından salgılanan bu bileşenler, yararlı mikroorganizmaların gelişimini desteklemekte, hücreler arasında iletişimi güçlendirmekte, uygun doz ve sürelerde kullanıldıklarında terapötik etki göstermektedirler. Son yıllarda probiyotik, prebiyotik ve postbiyotiklerin sağlığın korunması ve geri kazanımı üzerindeki etkileri araştırılarak, probiyotikler ve postbiyotikler çeşitli fonksiyonel gıda formülasyonlarında, eczacılık ve veterinerlik alanlarında kullanılmaktadır (Şekil 1). Bu sebeple postbiyotiklerin sağlık üzerine koruyucu, önleyici ve tamamlayıcı metabolizmalarının araştırılması da önem teşkil etmektedir (Tomar ve ark. 2015, Malashree ve ark. 2019, Barros ve ark. 2020, Rad ve ark. 2020).



Şekil 1. Postbiyotiklerin potansiyel uygulama alanları

Örneğin CytoFlora (BioRay Inc., Laguna Hills, CA, USA) firması tarafından geliştirilen ve dünyada en çok bilinen postbiyotik ürünlerden olan ve *Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* DDS-1, *L. reuteri*, *L. salivarius*, *L. rhamnosus*, *L. sporogenes*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum*, *B. infantis*, *B. bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus* bakterilerinden üretilen lizatın (parçalanmış hücrelerin içeriğini ihtiva eden sıvı), bağırsak homeostazının sağlanmasına yardımcı olduğu, bağırsak mikrobiyotasının dengesinin korunmasına katkı sağladığı, bağışıklığı güçlendirdiği ve otistik bireylerin semptomlarında iyileşme sağladığı belirtilmektedir (Ray ve ark. 2010).

3. Bağırsak mikrobiyotası ve beyin iletişimi

Gastrointestinal sistem, doğum anından başlayarak yaşam süresince çeşitli mikroorganizmaların bağırsaklara yerleşmesi ve bağırsak mikrobiyotasını oluşturması ile kolonize edilmektedir. Yetişkin bir bireyin gastrointestinal sisteminde, insan vücudunu oluşturan toplam hücre sayısının 10 katından daha fazla bakteri hücresi bulunduğu belirtilmektedir. Bireylerde gebelik yaşı, doğum yöntemi, beslenme şekli, yaşanan coğrafya, kullanılan ilaç ve antibiyotiklere bağılı olarak çeşitlilik gösteren bağırsak mikrobiyotası; stres faktörü, alkol ve sigara kullanımı, yaşam tarzı, yetersiz ve dengesiz beslenme sonucunda değişiklik gösterebilmekte, konak ile mikroorganizma arasındaki simbiyozun bozulması sonucunda disbiyoz durumları ortaya çıkabilmektedir

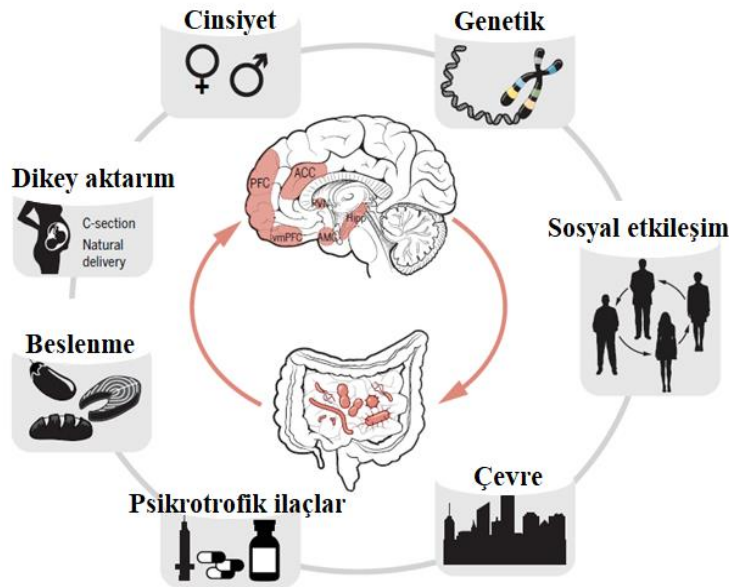
(Wasilewski ve ark. 2015, Boulangé ve ark. 2016, Carvalho ve ark. 2018, Durmaz 2019, Süzük-Yıldız ve Öztaş 2019).

Yapılan araştırmalarda plasenta, göbek kordonu ve amniyon sıvısında yer alan bakterilerin, yeni doğanların bağırsak mikrobiyotasını şekillendirdiği ve bu mikrobiyel içeriğin de doğum yöntemlerine göre değişiklik gösterdiği belirtilmektedir. Normal doğum koşullarında bebeklerin mikrobiyotasında Laktobasil kolonizasyonu yoğunlukta, sezaryen doğumlarda Stafilokok kolonizasyonu daha fazla bulunmakta ve bunun hastane personelinin deri ve mukozasına benzer özellikte olduğu belirtilmektedir (Liu 2016, Sherwin ve ark. 2019).

Yaşamın ilk üç yılında gelişen mikrobiyota, coğrafi yerleşim, iklim, kültür, cinsiyet, antibiyotik kullanımı, yaşanan ülkenin gelişmişlik düzeyi gibi çeşitli faktörlerden etkilenir de genellikle benzer kalmaktadır (Şekil 2) (Sherwin ve ark. 2019). Çalışmalar, erken dönem bağırsak mikrobiyotasındaki olumsuz olayların yetişkin dönemdeki davranışlar ve psikolojik rahatsızlıklar üzerinde etkili olduğu göstermektedir (Mayer ve ark. 2015, Kalıp ve Atak 2018).

Mide-bağırsak sisteminde bulunan mikroorganizmaların beyin fizyolojisi ve davranışları üzerine etkilerinin incelendiği çalışmalar mikrobiyotanın, bağışıklık aktivasyonu, mikrobiyel metabolitlerin ve peptitlerin üretimi, vagus sinirinin uyarılması ve bağırsakta çeşitli nörotransmitterlerin ve nöromodülatörlerin üretimi de dahil olmak üzere farklı yollardan beyne sinyaller gönderebileceğini göstermektedir (Sherwin ve ark. 2019).

Örneğin temelde Crohn ve ülseratif kolit hastalıklarını tanımlamak için kullanılan ve genetik yatkınlık ile ilişkili olduğu düşünülen inflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH), bireylerde bağırsak iltihabı ile ortaya çıkmaktadır. Bağışıklık sistemindeki rahatsızlıklar, doku hasarları, uygulanan diyetler ve anormal bağırsak mikrobiyotasının İBH üzerinde etkili olduğunu düşünülmektedir (Shanahan 2002, Wasilewski ve ark. 2015).

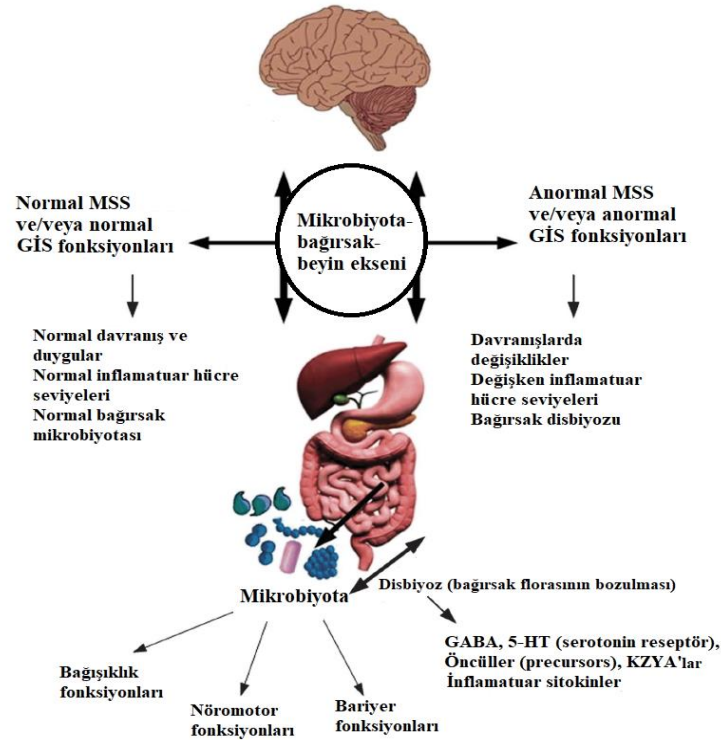


Şekil 2. Mikrobiyota çeşitliliğini etkileyen faktörler

İBH gibi bağırsak rahatsızlıkları ve depresyon, anksiyete gibi zihinsel rahatsızlıkların sıklıkla bir arada görülmesi, bağırsak-beyin eksenini olarak adlandırılan gastrointestinal sistem ve merkezi sinir sistemi arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Gastrointestinal sistem fonksiyonları üzerinde etkili olan mikrobiyota da göz önünde bulundurulduğunda, bu eksenin mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini olarak genişletilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Mikrobiyota, bağışıklık sistemi ve sinir uçlarının mukozal hücreler ile interaksyonu sonucunda bağırsak-beyin eksenini ile iletişime geçmektedir. İntestinal sistemde herhangi bir bozukluk olması durumunda mikrobiyel bileşikler sentezlenmekte, kan dolaşımı yolu ile beyne ulaşmakta ve merkezi sinir sistemi ile ilişkili hastalıklara yol açabilmektedir (Şekil 3) (Rhee ve ark. 2009, Fichna ve Storr 2012, Wasilewski ve ark. 2015).

4. Psikobiyotikler

Psikobiyotik tanımı ilk kez psikiyatrist Ted Dinan tarafından 2013 yılında yapılmış ve “psikobiyotikler” terimi, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde potansiyel uygulamalar öneren yeni bir probiyotik sınıfı olarak tanımlanmıştır. Psikobiyotikler yeterli miktarda alındıklarında, bağışıklık sistemi ve sinir sistemi gibi metabolik yollar ile beyin-bağırsak eksenini oluşturan sistemler aracılığıyla merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olan, psikiyatrik hastalıklarda fayda sağlayan, depresyon ve kaygı giderici özelliklere sahip olan probiyotik mikroorganizma grubu olarak belirtilmektedir (Dinan ve ark. 2013, Cheng ve ark. 2019).



Şekil 3. Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninde çift yönlü etkileşim (MSS: Merkezi sinir sistemi, GİS: Gastrointestinal sistem)

Latince “*mens sana in corpore sano*” (a healthy mind in a healthy body) şeklinde belirtilen “*sağlıklı bir bedende sağlıklı bir zihin*” söylemi, fiziksel ve psikolojik sistemlerin birbirleriyle bağlantılı olduğunu ifade etmektedir. Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini üzerine yapılan son çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının konakçının zihinsel durumu ile etkileşimini, korelasyonunu ve ilişkisini ortaya çıkarmaktadır. Son on yıl içerisinde bağırsak mikrobiyotasının anksiyete, depresyon, stres, duyarlılık, otizm spektrum bozukluğu, şizofreni, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi hastalıklara etkisi yaygın olarak tartışılmaktadır (Johnson ve Foster 2018, Beck ve ark. 2019).

Hayvanlar aleminde gözlemlenen birçok davranışsal yanıtın, insanların yaşamlarının çeşitli evrelerinde sahip oldukları bağırsak mikrobiyotası tarafından düzenlenebileceği düşünüldüğünde, enterik bakterilerin beyinle iletişim kurma mekanizmalarının aydınlatılmasının önemi anlaşılmaktadır (Sherwin ve ark. 2019).

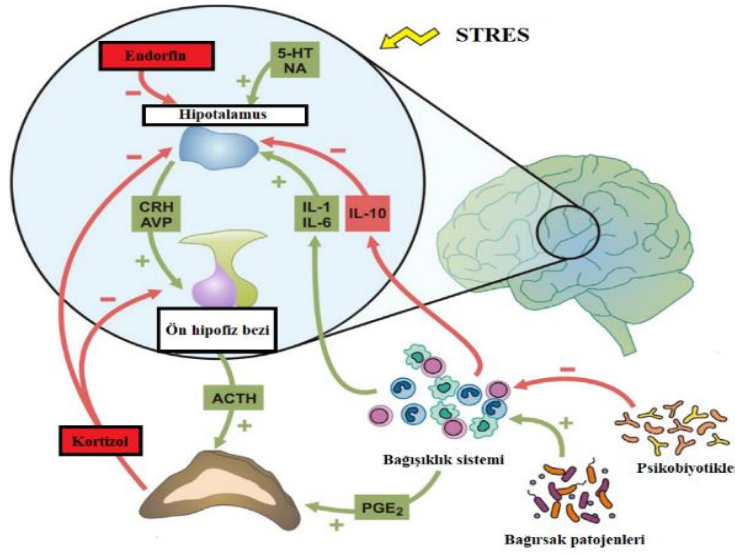
4.1. Psikobiyotik etki mekanizmaları

Psikobiyotikler, nöronların birbirleri arasında veya nöron ile başka bir hücre arasında iletişimi sağlayan kimyasallar olan nörotransmitter maddeleri ve proteinleri düzenleyebilmektedir. Bu nörotransmitter maddeler, nöroendokrin sistemini kontrol ettiği ve kan yoluyla beyin ile etkileşime geçtiği için önem teşkil etmektedirler. Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini düzenleyen faktörler arasında bulunan, böbrek üstü bezlerinden salgılanan, stres hormonu olarak da adlandırılan kortizol, sitokinlerin salgılanmasını, mikrobiyotanın kompozisyonunu ve fonksiyonlarını modüle ederek bağırsaklılık hücrelerini etkileyebilmektedir. Vücuttaki bazı bakteriler tarafından gama-aminobütirik asit (GABA), serotonin, beyin-türevli nörotrofik faktör (BDNF), melatonin, katekolaminler, histamin ve asetilkolin gibi birçok nörohormon üretilebilmektedir. Bu nörolojik hormonlar ruh hali, duygu durum değişiklikleri, denge, bilişsel işlevler, öğrenme ve hafıza süreçleri gibi birçok aşamada etkili olmakta, periferik ve sistemik etkiler yaparak davranış ve beyin fonksiyonunu etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, sinir inhibisyonunda nörotransmitter olarak bilinen GABA'nın stres ve anksiyeteyi baskılayıcı etkisinin bulunduğu belirtilmektedir (Kalueff ve Nutt 2007, Martinowich ve Lu 2008, Özcan ve ark. 2012, Wasilewski ve ark. 2015).

L. plantarum, *L. odontolyticus* ve *B. dentium* gibi bazı türler GABA, serotonin ve asetilkolin, *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* türleri serotonin, *Bacillus* ve *Serratia* türleri dopamin, *Bacillus* ve *Saccharomyces* türleri norepinefrin sentezini indüklemekte ve bu sebeple psikiyatrik hastalıkların tedavisinde mikroorganizmaların psikobiyotikler olarak kullanım potansiyelleri üzerine yapılan araştırmalar önem kazanmaktadır (Şekil 4) (Roshchina 2016, Cheng ve ark. 2019).

Mutluluk hormonu olarak da adlandırılan ve bir nörotransmitter madde olan serotoninin sentezinin, vücuttaki triptofan aminoasitinin metabolize edilme düzeylerine bağlı olarak değiştiği bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda düşük serotonin seviyelerinin depresyonla ilişkili olduğu ve probiyotiklerin serotonin sentezini arttırabilme potansiyellerinin bulunduğu, ayrıca kronik olarak uygulandıklarında triptofan düzeylerini yükselttiği belirtilmektedir (Desbonnet ve ark. 2008).

Bağırsaklardaki mikrobiyel dengenin sağlanması ile majör depresyon oluşumunda en büyük etkenlerden olan stres faktörünün düşürülmesi arasında korelasyon bulunmaktadır. Stres, bağırsak bariyeri fonksiyonu değiştirerek kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve vazopressin (AVP) salınımını arttırmakta, hipotalamik pituitar eksenini (HPA) aktive etmekte, interlökin-1 ve interlökin-6 seviyelerini yükseltmekte ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılanmasına neden olmaktadır. Bağışıklık sisteminin aktif olması sonucunda üretilen PGE₂, ön hipofiz bezini (adrenal korteks) doğrudan uyararak fazla miktarda üretilen inflamatuvar sitokinleri baskılayabilmektedir. Psikobiyotikler, antiinflamatuvar sitokin olan interlökin-10 seviyesini yükselterek, proinflamatuvar sitokin seviyesini düşürüp, HPA aktivitesini de baskılayarak stres koşullarının baskılanmasını sağlamakta ve bağırsak bariyeri fonksiyonları iyileştirmektedir (Şekil 4) (Tuğlu ve Kara 2003, Dinan ve ark. 2013, Foster ve ark. 2017).

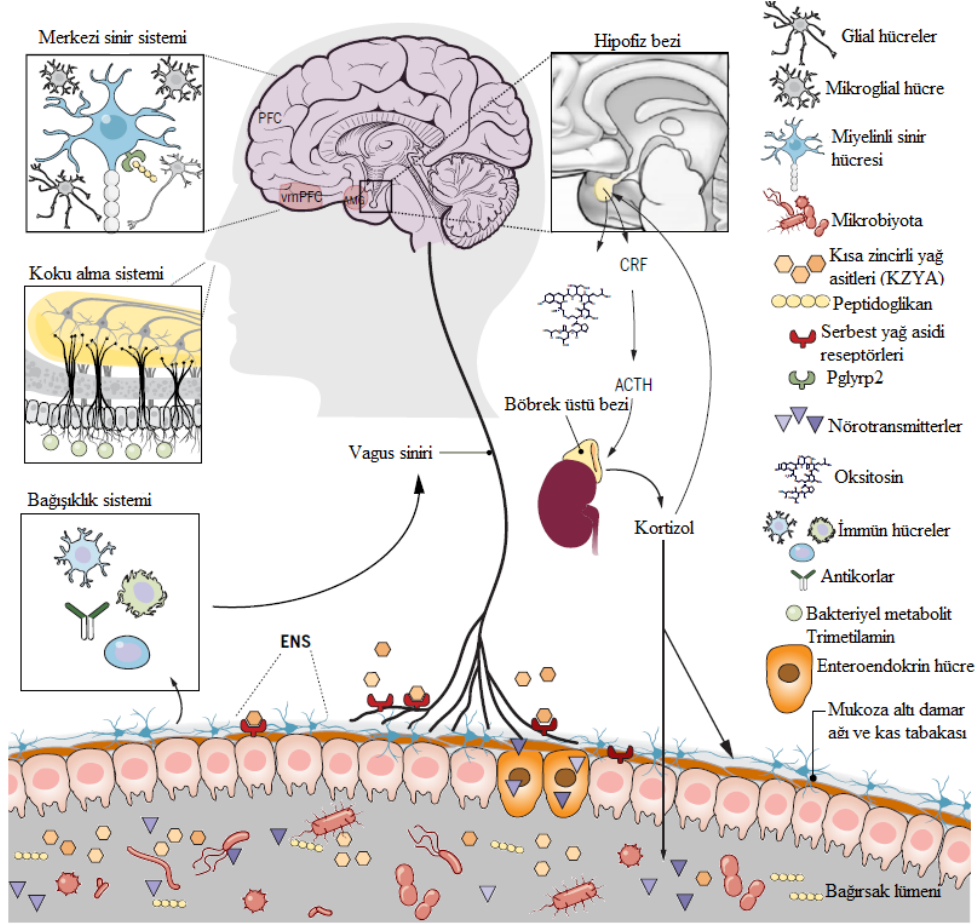


Şekil 4. Psikobiyotiklerin stres faktörü üzerine etkisi

Bifidobacterium ve *Lactobacillus* türü probiyotik bakterilerin ve oligosakkaritler gibi prebiyotiklerin beslenme düzenine eklenmesi ile proinflamatuvar sitokin seviyelerinin azalır, antiinflamatuvar sitokin seviyelerinin artması, bunun sonucunda da bağırsak bütünlüğünün korunarak bakteriyel translokasyonun yani bakterilerin bağırsak ortamından çıkarak doku ve organlarda enfeksiyonlara yol açması önlenmektedir (O'Mahony ve ark. 2005, Ait-Belgnaoui ve ark. 2012, Sarkar ve ark. 2018).

Bağırsak mikrobiyotasının davranış süreçlerini ve dolayısıyla psikolojik süreçleri etkileyen mekanizmalarından olan ve gastrointestinal sistemdeki bakteriyel fermantasyon sonucunda oluşan metabolitlerden kısa zincirli yağ asitleri, vagus siniri üzerinde bulunan serbest yağ asidi reseptörlerine bağlanarak beyin fizyolojisini ve davranışlarını değiştirebilmekte, Gram negatif ve Gram pozitif bakterilerin hücre duvarında bulunan peptidoglikan tabaka, PGLYRP2 gibi spesifik tanıma reseptörlerinin aktivasyonu ile davranış gelişimini etkileyebilmektedir. Mikrobiyota aynı zamanda koku alma feromonları olarak işlev gören metabolitlerin salgılanmasıyla da sosyal davranışlar üzerinde etkili olabilmektedir (Şekil 5) (Sherwin ve ark. 2019).

Gastrointestinal bakteri populasyonundaki çeşitliliğin, bağırsak ve beyin eksenindeki iletişim üzerine etkili olduğu fizyolojik süreçler ve mikrobiyota-bağırsak-beyin arasındaki iletişim yolları Şekil 6'da özetlenmektedir (Myint ve ark. 2007, Eiwegger ve ark. 2010, Perez-Burgos ve ark. 2014, O'Mahony ve ark. 2015, Zhou ve ark. 2015, Sarkar ve ark. 2018).



Şekil 5. Bağırsak mikrobiyotasının sosyal davranışları etkileme mekanizmaları

4.2. Klinik araştırmalar

Bağırsak bakterilerinin beyin fizyolojisini ve davranışını etkileyebileceği kavramı uzun yıllardır varlığını sürdürmektedir. 20 yy'ın başlarında İngiliz doktor George Porter Phillips tarafından yapılan çalışmada, majör depresyonun laktik asit bakterileri ihtiva eden jelatin peynir altı suyu formülasyonu ile tedavi edilebileceği önerilmiş ve laktik asit bakterilerinin gıda maddelerinin hızlı bir şekilde emilimi sağladığını, ayrıca bağırsak kanalından emilen toksin miktarını azaltarak hastalığın iyileşme şansını arttırdığı belirtmiştir (Phillips, 1910).

Zaman içerisinde yapılan çalışmalar ile bağırsaklarda yer alan bakterilerin konakçıda üretilenlere benzer şekilde nöroaktif bileşikler sentezleyebildiği ve beslenme düzenine

ilave edilen probiyotik takviyelerinin bilişsel hastalıkları önleyebileceği veya tedavisine yardımcı olabileceği bilgisine erişilmiştir (Gabbay ve ark. 2012, Daliri ve ark. 2016).

Probiyotik bakterilerin insanlarda depresyonu önleme üzerine etkilerini incelemek için çalışmalar yapan Steenbergen ve ark. (2015), *L. brevis* W, *B. lactis* W, *L. acidophilus* W37, *B. bifidum* W2, *L. salivarius* W2, *L. casei* W5 ve *Lactococcus lactis* içeren karışık probiyotik kültürü, plasebo kontrollü, randomize ve müdahale öncesi/sonrası kontrollü olmak üzere, herhangi bir duygu durum bozukluğu yaşamayan sağlıklı bireylere uygulamış, 4 hafta deney süresi sonunda katılımcıların ruh hali değişikliklerini kaydetmişlerdir. Çalışma sonucunda probiyotik takviyesinin üzüntülü ruh hali, agresif davranışlar ve olumsuz düşünceleri azaltmaya yardımcı olduğunu tespit etmişlerdir. Bununla birlikte araştırmacılar probiyotiklerin depresyon ve anksiyete hastalarını tedavi etme yeteneği üzerine daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu da belirtmişlerdir.

İmmünolojik Etkiler

- Beyin ve bağışıklık sistemi arasındaki çift yönlü etkileşimde bakteriler, proinflatuar ve antiinflatuar sitokinlerin salgılanmasını artırabilmekte veya inhibe edebilmektedirler. Hücreler arasında mediatör görevi gören protein yapıdaki bu sitokinler, probiyotik ve prebiyotikler aracılığıyla salınımları sonucunda tanıma reseptörlerine bağlanabilmekte ve çeşitli hastalıkların tedavisinde biyolojik bir yanıt oluşturabilmektedir.

Lenfatik Etkiler

- Merkezi sinir sisteminin beyin ile çift yönlü iletişim kuran bir lenfatik damar ağı tarafından boşaltıldığı ve metabolizma artıklarının uzaklaştırıldığı bilinmektedir. Bu sebeple sitokinler gibi bağışıklık sistemi üzerinde etkili olan moleküllerinin, merkezi sinir sistemi dokuları ile daha önce bilinenden daha fazla doğrudan etkileşime girdiği belirtilmektedir.

Nörolojik Etkiler

- Vagus siniri, onuncu kafa siniridir ve kardiyak fonksiyon, bağırsak hareketliliği ve solunum da dahil olmak üzere bir dizi parasempatik aktiviteyi koordine etmektedir. Yararlı bakterilerin hücre içine girişine cevap veren vagus sinirinin kesilmesi durumunda (vagotami) psikobiyolojik etkilerin ortadan kalktığını gösteren çalışmalar, bakteri-beyin etkileşimini desteklemektedir.

Metabolitler (Triptofan-Kinürenin Metabolizması)

- Triptofanın, kinürenin ve serotonin metabolitlerine dönüşümü arasındaki dengenin bakteri-beyin sinyallerinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Yüksek kinürenin üretiminin depresyon ile ilişkili sonuçları olduğu belirtilmektedir. Bağırsakta bulunan bakteriler, kinürenin biyosentezine katkıda bulunan enzimleri inhibe ederek, triptofanın kinürenine biyosentezini arttırabilmekte veya azaltabilmektedir.

Şekil 6. Psikobiyotiklerin beyinle etkileşiminde çeşitli fizyolojik süreçler

Allen ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada sağlıklı bireylere 4 hafta boyunca *B. longum* 1714 suşu takviyesi yapılmış, plasebo kontrollü olarak değerlendirilmiş ve Cold Pressor testi uygulanmıştır. Probiyotik tüketiminin kortizol seviyesini düşürerek, anksiyete ve stresi azalttığı, ayrıca hafıza fonksiyonları gibi nörobilişsel fonksiyonları geliştirdiği öne sürülmüştür.

Liu ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada psikobiyotik etkileri olduğu düşünülen *L. plantarum* bakterisinin PS128 suşu 10^9 kob/gün olacak şekilde 16 gün süreyle erken yaşam evresinde strese maruz kalan ve daha önce herhangi bir etkiye maruz kalmayan yetişkin farelere uygulanmış ve davranışsal olarak gösterdikleri farklılıklar tespit edilmiştir. PS128 suşunun yetişkin farelerde anksiyete benzeri davranışlarda, erken dönem evresinde strese maruz kalan farelerde ise depresyon benzeri davranışlarda belirgin düşüşe, dopamin ve serotonin seviyelerinde ise artışa neden olduğu tespit edilmiştir.

Musa ve ark. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, beslenmenin Alzheimer hastalığının ilerlemesinin geciktirilmesi üzerine etkileri araştırılmış, laktik asit bakterilerinden *L. fermentum* LAB9 veya *L. casei* LABPC ile fermente edilmiş inek sütünün nöroprotektif etkileri *in vitro* ve *in vivo* koşullarda incelenmiştir. 28 gün süreyle oral yolla beslenen farelerde öğrenme ve hafıza davranışları Morris Water Maze testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda farelerde öğrenme ve hafıza davranışları ile antioksidan miktarlarının arttığı, preinflamatuvar (iltihap yapıcı) sitokin seviyelerinin azaldığı belirtilmiştir.

Shaaban ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada otizm spektrum bozukluğu tanısı konulan 5-9 yaş arasındaki çocukların tedavisinde probiyotiklerin etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmış ve hastalara 3 ay süreyle 10^6 kob/gün olacak şekilde *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* ve *B. longum* probiyotik bakteri suşları verilerek, bulgular belirlenmiştir. Probiyotik takviyesi sonucunda otizm hastası çocuklarda sosyalleşme, konuşma ve dil etkileşimleri ile duygusal ayrımsama özelliklerinde ve karın ağrısı, şişkinlik, kabızlık gibi gastrointestinal semptomlarda iyileşmeler olduğu tespit edilmiştir. Çalışma sonucunda farmakolojik ve nispeten daha az riskli olan probiyotiklerin, otizm spektrum bozukluğu tedavisinde kullanılabilmesi belirtilmiş, farklı probiyotik bakterilerin ve prebiyotikler ile kombinasyonların araştırılması gerektiği önerilmiştir.

5. Sonuç

Yapılan çalışmalar incelendiğinde bağırsaktaki faydalı bakteri miktarındaki artışın, depresyon ve anksiyete semptomlarını azaltma, stres aktivitesini düşürme, hafızayı geliştirme ve sosyal kaygıyı azaltma gibi potansiyel etkilere sahip olduğu görülmektedir (Misra ve Mohanty 2019).

Psikobiyotiklerin kullanımının, Alzheimer, Parkinson, Prion, motor nöron hastalıkları gibi nörodejeneratif bozukluklar ve Down sendromu, Serebral Palsi gibi çocukluk çağına başlayan bazı nörogelişimsel bozukluklar yaşayan bireyler için tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir (Cheng ve ark. 2019).

Canlılar aleminin zihinsel davranışlarını ve gelişimlerini etkileyen faktörleri anlayabilmek, sinir sisteminde meydana gelen bozuklukların tedavisinde faydalı olabilecek çalışmalar yapabilmek açısından oldukça önemlidir. Gelecekte çeşitli psikiyatrik bozuklukların tedavisi olarak beyin-mikrobiyota etkileşimlerini ve fizyolojik mekanizmalarını belirlemek için daha fazla psikobiyotik çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

6. Kaynaklar

- Ait-Belgnaoui, A., Durand, H., Cartier, C., Chaumaz, G., Eutamene, H., Ferrier, L., Houdeau, E., Fioramonti, J., Bueno, L., Theodorou, V. 2012.** Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*, 37(11): 1885-1895.
- Allen, A. P., Hutch, W., Borre, Y. E., Kennedy, P. J., Temko, A., Boylan, G., Murphy, E., Cryan, J. F., Dinan, T. G., Clarke, G. 2016.** *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: Modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Translational Psychiatry*, 6(11): 1-7.
- Barat, A., Ozcan, T. 2018.** Growth of probiotic bacteria and characteristic of fermented milk containing fruit matrices. *International Journal of Dairy Technology*, 71: 120-129.
- Barros, C. P., Guimaraes, J. T., Esmerino, E. A., Duarte, M. C. K. H., Silva, R., Ferreira, B. M., Sant'Ana, A. S., Freitas, M. Q., Cruz, A. G. 2020.** Paraprobiotics and postbiotics: Concepts and potential applications in dairy products. *Current Opinion in Food Science*, 32: 1-8.
- Beck, B. R., Park, G. S., Jeong, D. Y., Lee, Y. H., Im, S., Song, W. H., Kang, J. 2019.** Multidisciplinary and comparative investigations of potential psychobiotic effects of *Lactobacillus* strains isolated from newborns and their impact on gut microbiota and ileal transcriptome in a healthy murine model. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9(July): 1-12.
- Bermudez-Humaran, 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): 1-22.
- Birch, C. S., Bonwick, G. A. 2019.** Ensuring the future of functional foods. *International Journal of Food Science and Technology*, 54(5): 1467-1485.
- Boulangé, C. L., Neves, A. L., Chilloux, J., Nicholson, J. K., Dumas, M. E. 2016.** Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Medicine*, 8(1): 1-12.
- Carvalho, R., Carmo, F., Heloisa, S., Cordeiro, B., Vaz, A., Gimenez, E., Goulart, L., Góes-Neto, A., Loir, Y. Le, Jan, G., Azevedo, V. 2018.** Metagenomic approaches for investigating the role of the microbiome in gut health and inflammatory diseases: Metagenomics for gut microbes, Editor(s): Imchen, M., Kumavath, R., London, UK, pp: 55-76.
- Champagne, C. P., Gomes da Cruz, A. Daga, M. 2018.** Strategies to improve the functionality of probiotics in supplements and foods. *Current Opinion in Food Science*, 22: 160-166.

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.

Daliri, E. B. M., Oh, D., Lee, B. 2016. Psychobiotics; A Promise for neurodevelopmental therapy. *Journal of Probiotics and Health*, 4(2): 2-5.

Desbonnet, L., Garrett, L., Clarke, G., Bienenstock, J., Dinan, T. G. 2008. The probiotic *Bifidobacteria infantis*: An assessment of potential antidepressant properties in the rat. *Journal of Psychiatric Research*, 43(2): 164-174.

Dinan, T. G., Stanton, C., Cryan, J. F. 2013. Psychobiotics: A novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry*, 74(10): 720-726.

Durmaz, B. 2019. Bağırsak mikrobiyotası ve obezite ile ilişkisi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 76(3): 353-360.

Eiwegger, T., Stahl, B., Haidl, P., Schmitt, J., Boehm, G., Dehlink, E., Urbanek, R., Szepfalusi, Z. 2010. Prebiotic oligosaccharides: In vitro evidence for gastrointestinal epithelial transfer and immunomodulatory properties. *Pediatric Allergy and Immunology*, 21(8): 1179-1188.

Fichna, J., Storr, M. A. 2012. Brain-gut interactions in IBS. *Frontiers in Pharmacology*, 3: 1-12.

Foster, J. A., Rinaman, L., Cryan, J. F. 2017. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiology of Stress*, 7(2):124-136.

Gabbay, V., Mao, X., Klein, R. G., Ely, B. A., Babb, J. S., Panzer, A. M., Alonso, C. M., Shungu, D. C. 2012. Anterior cingulate cortex γ -aminobutyric acid in depressed adolescents. *Archives of General Psychiatry*, 69(2): 139-149.

Gibson, R. G., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K. Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P.D., Verbeke, K., Reid, G. 2017. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 14(8): 491-502.

Goffin, D., Delzenne, N., Blecker, C., Hanon, E., Deroanne, C., Paquot, M. 2011. Will isomalto-oligosaccharides, a well-established functional food in Asia, break through the European and American market? The status of knowledge on these prebiotics. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51(5): 394-409.

Govender, M., Choonara, Y.K., Kumar, P., du Toit, L. C., van Vuuren, S., Pillay, S. 2014. A review of the advancements in probiotic delivery: Conventional vs non-conventional formulations for intestinal flora supplementation. *The Association of Pharmaceutical Scientists Journal*, 15(1): 29-43.

Johnson, K. V. A., Foster, K. R. 2018. Why does the microbiome affect behaviour? *Nature Reviews Microbiology*, 16(10): 647-655.

Kalp, K., Atak, N. 2018. Bağırsak mikrobiyotası ve sağlık. *Turkish Journal of Public Health*, 16(1): 58-73.

Kalueff, A.V., Nutt, D.J. 2007. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety*, 24(7): 495-517.

Karaman, S., Özcan, T. 2018. Fonksiyonel süt ürünlerinin geliştirilmesinde nutrasötik bileşenler. *Gıda ve Yem Bilimi Teknolojisi*, 20: 30-45.

Kumar, M., Nagpal, R., Hemalatha, R., Yadav, H., Marotta, F. 2016. Probiotics and prebiotics for promoting health: Through gut microbiota: probiotics, prebiotics, and synbiotics, Editor(s): Watson, R.R., Preedy, V.R., Academic Press, Amsterdam, Netherlands, pp. 75-85.

Liu, S. 2016. The development of our organ of other kinds-The gut microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 7: 1-5.

Liu, Y. W., Liu, W. H., Wu, C. C., Juan, Y. C., Wu, Y. C., Tsai, H. P., Wang, S., Tsai, Y. C. 2016. Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naïve adult mice. *Brain Research*, 1631: 1-12.

Lourens-Hattingh, A., Viljoen, B. C. 2001. Yogurt as probiotic carrier food. *International Dairy Journal*, 11(1): 1-17.

Malashree, L., Vishwanath-Angadi, K. Shivalkar-Yadav, Prabha, V. 2019. “Postbiotics” -one step ahead of probiotics. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 8: 2049-2053.

Martinowich, K., Lu, B. 2008. Interaction between BDNF and serotonin: Role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 33(1): 73-83.

Mayer, E. A., Tillisch, K., Gupta, A. 2015. Gut/brain axis and the microbiota. *Nutrition and Cancer*, 125(4), 463-479.

Misra, S., Mohanty, D. 2019. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(8): 1230-1236.

Mohanty, D., Misra, S., Mohapatra, S., Sahu, P.S. 2018. Prebiotics and synbiotics: Recent concepts in nutrition. *Food Bioscience*, 26: 152-160.

Moumita, S., Goderska, K., Johnson, E. M. Das, B., Indira, D., Yadav, R., Ojha, S., Jayabalan, R. 2017. Evaluation of the viability of free and encapsulated lactic acid bacteria using in-vitro gastro intestinal model and survivability studies of synbiotic microcapsules in dry food matrix during storage. *Lebensmittel-Wissenschaft and Technologie*, 77: 460-467.

- Musa, N. H., Mani, V., Lim, S. M., Vidyadaran, S., Abdul Majeed, A. B., Ramasamy, K. 2017.** Lactobacilli-fermented cow's milk attenuated lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment in vitro and in vivo. *Journal of Dairy Research*, 84(4): 488-495.
- Myint, A. M., Kim, Y. K., Verkerk, R., Scharpé, S., Steinbusch, H., Leonard, B. 2007.** Kynurenine pathway in major depression: Evidence of impaired neuroprotection. *Journal of Affective Disorders*, 98(1–2): 143-151.
- O'Mahony, L., Mccarthy, J., Kelly, P., Hurley, G., Luo, F., Chen, K., O'Sullivan, G. C., Kiely, B., Collins, J. K., Shanahan, F., Quigley, E. M. M. 2005.** *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: Symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology*, 128(3): 541-551.
- 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.
- Özcan, T., Akpınar-Bayizit, A. 2020.** Probiyotik kültürlerin muhafazası: Probiyotik Yüz Yılı, 8. Bölüm, Editörler: Akçelik, M., Şanlıbaba, P., Akçelik, N., Tezel, B.U., Gazi Kitabevi, s. 247-293.
- Özcan, T., Aydınol, P., Delikanlı, B. 2012.** γ - Aminobütirik asit (GABA) ve süt ürünlerinde önemi. Süt Endüstrisinde Yenilikçi Yaklaşımlar Sempozyumu, 15-16 Kasım, Acipayam Denizli, 149.
- Patil, S. 2013.** Probiotics and prebiotics: Fabulous nutritional supplements. *International Journal of Scientific and Engineering Research*, 4(4): 318-333.
- Perez-Burgos, A., Mao, Y. K., Bienenstock, J., Kunze, W. A. 2014.** The gut-brain axis rewired: Adding a functional vagal nicotinic “sensory synapse.” *FASEB Journal*, 28(7): 3064-3074.
- Philips, J. G. P. 1910.** The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus. *Journal of Mental Science*, 56(234): 422-430.
- Rad, A. H., Maleki, L. A., Kafil, H. S., Zavošhti, H. F., Abbasi, A. 2020.** Postbiotics as novel health-promoting ingredients in functional foods. *Health Promotion Perspectives*, 10(1): 3-4.
- Ray, B., Sherlock, A., Wilken, T., Woods, T. 2010.** Lysed probiotic tincture decreases immune response to pathogenic enteric bacteria and improves symptoms in autistic and immune compromised children. *Explore!*, 19(1), 1-5.
- Rhee, S. H., Pothoulakis, C., Mayer, E. A. 2009.** Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 6(5): 306-314.

Roshchina, V. V. 2016. New trends and perspectives in the evolution of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells: Microbial endocrinology: Interkingdom signaling in infectious disease and health, Editor(s): Lyte, M., Cham, Springer, pp: 25-77.

Sarkar, A., Harty, S., Lehto, S. M., Moeller, A. H., Dinan, T. G., Dunbar, R. I. M., Cryan, J. F., Burnet, P. W. J. 2018. The microbiome in psychology and cognitive neuroscience. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(7): 611-636.

Selhub, E. M., Logan, A. C., Bsted, A. C. 2014. Fermented foods, microbiota, and mental health: Ancient practice meets nutritional psychiatry. *Journal of Physiological Anthropology*, 33(1): 1-12.

Shaaban, S. Y., El Gendy, Y. G., Mehanna, N. S., El-Senousy, W. M., El-Feki, H. S. A., Saad, K., El-Asheer, O. M. 2018. The role of probiotics in children with autism spectrum disorder: A prospective, open-label study. *Nutritional Neuroscience*, 21(9): 676-681.

Shanahan, F. 2002. Crohn's disease. *Lancet*, 359(9300): 62-69.

Sherwin, E., Bordenstein, S. R., Quinn, J. L., Dinan, T. G., Cryan, J. F. 2019. Microbiota and the social brain. *Science*, 366(6465): 1-15.

Steenbergen, L., Sellaro, R., van Hemert, S., Bosch, J. A., Colzato, L. S. 2015. A randomized controlled trial to test the effect of multispecies probiotics on cognitive reactivity to sad mood. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48: 258-264.

Svensson U., Håkansson J. 2014. Safety of probiotics and prebiotics: Safety of food and beverages: Encyclopedia of food safety. Editor(s): Motarjemi, Y, Elsevier Inc., New York, USA, pp. 441-446.

Süzük-Yıldız, S., Öztaş, D. 2019. Antibiyotik kullanımı ve obezite arasındaki köprü: Mikrobiyota mı? *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 76(1): 99-108.

Tomar, S. K., Anand, S., Sharma, P., Sangwan, V., Mandal, S. 2015. Role of probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics in inhibition of pathogens. *The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs*. Formatex. Badajoz, Spain, pp: 717-732.

Tuğlu, C., Kara, S. H. 2003. Depresyon, sitokinler ve bağışıklık sistemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 13(3): 142-150.

Wasilewski, A., Zielińska, M., Storr, M., Fichna, J. 2015. Beneficial effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, and psychobiotics in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(7): 1674-1682.

Zhou, W., Lv, H., Li, M. X., Su, H., Huang, L. G., Li, J., Yuan, W. M. 2015. Protective effects of *Bifidobacteria* on intestines in newborn rats with necrotizing enterocolitis and

its regulation on TLR2 and TLR4. *Genetics and Molecular Research*, 14(3): 11505-11514.