

# BAĞIRSAK MİKROBİYOTASININ DUYGU DURUM FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ: PSİKOBİYOTİKLER

Duygu GÜÇLÜ<sup>1</sup>, Esmenur AYGAN<sup>2</sup>

## *EFFECT OF GUT MICROBIOTA ON MOOD: PSYCHOBİOTICS*

### **ÖZET**

Sağlığın bütünlüğünün korunması ve devam ettirilmesinin sağlanması, ancak sağlığın tüm bileşenleri optimum düzeyde tutulduğunda gerçekleşmektedir. Zihinsel sağlık da bu bileşenlerden biri olarak yer almaktadır. Zihinsel sağlığın korunması ve mental hastalıkların iyileştirilmesinde farmakolojik tedaviler ile yeni yaklaşımlar da göz önünde olmaya başlamıştır. Bu yaklaşım ve teorilerden günümüzde en öne çıkanlardan biri de mikrobiyota ve bağırsak beyin aksıdır. Mikrobiyotanın tıpkı fiziksel sağlık gibi zihinsel sağlık üzerinde de rol oynadığı açıkça bilinmektedir. Bununla birlikte bu etkileşimde yer alan metabolik ve nörolojik yollar henüz açıklığa kavuşmamıştır. Mikrobiyotanın beyin ve dolayısıyla duygu durum üzerindeki etkisini açıklamada psikobiyotikler öne çıkmaktadır. Psikobiyotikler, mikrobiyota ve mental sağlığa olumlu etkilerde bulunan mikroorganizmalar olarak açıklanmaktadır. Kişilerin duygu durum fonksiyonlarının iyileştirilmesi ve devamlılığının sağlanması adına farmakolojik tedavilere alternatif olarak düzenli psikobiyotik kullanımının potansiyel olumlu etkileri bilinmektedir. Bu derlemede psikobiyotiklerin etki mekanizması ve kişilerin duygu durum fonksiyonları üzerine etkisi açıklanacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Bağırsak, Mikrobiyota, Probiyotik, Psikobiyotik, Mutluluk

<sup>1</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Araştırma Görevlisi,

<sup>2</sup>Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Araştırma Görevlisi

## ABSTRACT

The protection and maintenance of the integrity of health can only be achieved when all components of health are kept at an optimum level. Mental health is included as one of these components. Pharmacological treatments and new approaches have begun to be considered in the protection of mental health and the improvement of mental diseases. One of the most prominent of these approaches and theories is the microbiota and the gut-brain axis. It is clearly known that the microbiota plays an important role in mental health just like physical health. However, the metabolic and neurological pathways involved in this interaction have not yet been clarified. Psychobiotics considered to explained the effect of microbiota on the brain and mood. Psychobiotics are described as microorganisms that have positive effects on microbiota and mental health. The potential positive effects of regular use of psychobiotics as an alternative to pharmacological treatments are known in order to improve and maintain the mood functions of individuals. In this review, the action mechanisms of psychobiotics and their effect on mood functions will be explained.

**Keywords:** Gut, Microbiota, Probiotic, Psychobiotics, Happiness

## GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sağlık tanımı oldukça açık ve net bir şekilde belirtilmiştir. Bu tanıma göre sağlık yalnızca hastalık ve sakatlığın olması durumu değil aynı zamanda fiziksel, sosyal ve zihinsel yönden de tam bir iyilik hali içinde bulunulmasıdır (1). Fiziksel ve zihinsel sistemlerin birbirleriyle etkileşim içinde olduğu, Latince “mens sana in corpore sano” (sağlıklı bir bedende sağlıklı bir zihin) söylemi ile de ifade edilmiştir (2). Fiziksel sağlığın sağlanması adına en önemli faktörlerden birisinin dengeli bir bağırsak mikrobiyotasına sahip olunması gerektiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (3).

Mikroorganizmalar insanların var oluşundan milyarlarca yıl önce ortaya çıkmış ve insanla birlikte, karşılıklı olarak şekillenip birbirlerinden etkilenmiştir. Bağırsaklarımızda yaşayan bakteriler ve biz insanların etkileşimi, insanın var oluşundan itibaren süregelenmiştir (4). Mikrobiyota kelimesinin kökeninin 1900’lü yılların başlarına kadar dayandığı bilinmektedir. Bakteriler, mayalar ve virüsler de dahil olmak üzere çok sayıda mikroorganizma bağırsak, deri, ağız boşluğu gibi insan vücudunun çeşitli bölgelerinde bir arada bulunmaktadır (5). Bağırsak mikrobiyotasının immünomodülasyon, enerji dengesi ve enterik sinir sisteminin (ENS) aktivasyonu dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerde yer aldığı bilinmektedir. Mikrobiyota insan sağlığında kritik roller oynamaktadır ve bireyin mikrobiyota profili diyet, genetik, cinsiyet ve yaş gibi çeşitli faktörler tarafından kontrol edilmektedir (6). Ek olarak gizli organ olarak da bilinen insan mikrobiyotası, tüm insan genomunkinden 150 kat daha fazla genetik bilgiye katkıda bulunmaktadır (5).

Bölgeden bölgeye değişen mikrobiyotalar arasında bağırsak mikrobiyotası sağlığın korunmasına

en önemlisi olarak kabul görmüştür. Gıdanın fermantasyonu, patojenlere karşı koruma, bağışıklık tepkisini uyarma ve vitamin üretimi gibi çeşitli işlevlere hizmet etmektedir (5). Genel olarak, bağırsak mikrobiyotası Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria ve Verrucomicrobia dahil olmak üzere 6 sınıftan oluşmaktadır (7).

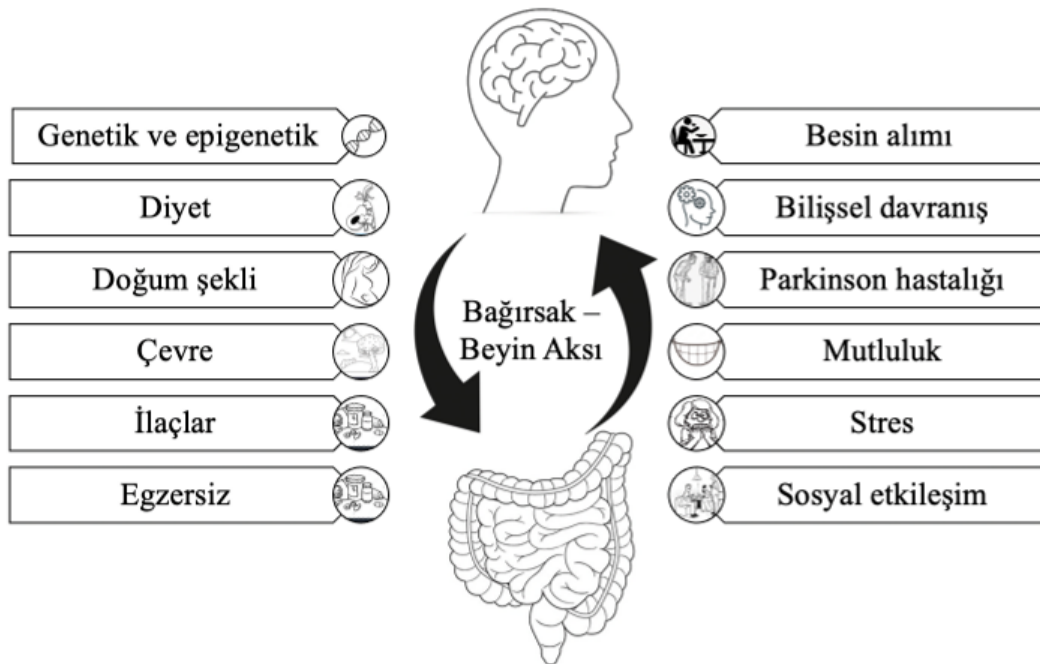
Beyin görüntülemelerinin gelişmesiyle birlikte bağırsak- beyin ekseninin homeostazındaki kritik rollere açıklık getirilmiştir. Özellikle bağırsak mikrobiyotası bağırsak- beyin ekseninin ana düzenleyicisi olarak tanımlanmıştır (8). Bağırsak- beyin ekseninin dengesini etkileyen faktörler Şekil 1’ de verilmiştir. Mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin rolünün keşfedilmesi, son yıllarda gastroenteroloji ve psikoloji alanında meydana gelen en önemli gelişmelerden biri olarak kabul edilmektedir. Bağırsak bakterilerinin ruh hali, biliş, hafıza, sosyal davranış ve beyin gelişimi dahil olmak üzere çeşitli psikolojik süreçlerin düzenlenmesine katıldığı çalışmalarda doğrulanmıştır (9). Özellikle probiyotik ve prebiyotik alımı gibi beslenme stratejileri yoluyla mikrobiyotanın düzenlenmesi sağlığı etkileyen ruh hali vb durumları geliştirmek adına alternatif bir yöntem olarak sunulmaktadır (10).

Bağırsak mikrobiyotasının bozulması olarak anlatılan disbiozis ile stres, anksiyete ve depresyon arasında gözlemlenen bağlantılar, zihinsel bozukluk adına yapılan birçok araştırmanın arka planını değiştirmeyi başarmıştır. Ortaya çıkan bulgulara yanıt olarak, probiyotikler ve diyet yaklaşımları, mikrobiyotayı modüle etme ve semptomları indirgeme yetenekleri açısından değerlendirilmiştir (11). Probiyotiklerin bir sınıfı olarak tanımlanan “psikobiyotik” terimi, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde potansiyel uygulamalar öneren yeni bir sınıf olarak tanımlanmıştır.

Psikobiyotik araştırmaların çoğu, motivasyon, kaygı ve depresyonu değerlendirmek için stres seviyesini ölçerek davranış testleri uygulayan hayvan çalışmaları aracılığıyla gerçekleştirilmiştir (12). Psikobiyotikler, 2013 yılında psikiyatrik hastalığı olan hastalar tarafından yeterli miktarda tüketildiğinde sağlığa yararlı etkiler gösteren canlı mikroorganizmalar olarak ifade edilmiştir. Daha sonraları bu tanıma, bağırsaktaki probiyotiklerin popülasyonunu ve büyümesini artırarak simbiyotik bir etki yaratan galaktooligosakkaritler (GOS) ve fruktooligosakkaritler (FOS) gibi prebiyotikler de eklenmiştir. Tanıma aynı zamanda stres ve bağışıklık fonksiyonu belirteçleri üzerinde olumlu bir etkiye sahip olan cansız (ısı ile aktifleşen) mikroplar da dahil edilmiştir (13).

Psikobiyotikler, nöral eksitatör-inhibitör dengenin, ruh halinin, bilişsel işlevlerin, öğrenmenin ve hafıza kontrolünde önemli roller oynayan gama-aminobutirik asit (GABA), serotonin, glutamat ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) dahil olmak üzere nörotransmitterleri ve proteinleri düzenleyebilmektedir (6). Hayvan çalışmalarında psikobiyotik olarak birkaç probiyotik türü rapor

edilmiştir. *Lactobacillus plantarum* PS128'in uygulanması, farelerin kaygı ve depresyon benzeri davranışlarını, iltihaplanma ve kortikosteron seviyelerini önemli ölçüde azaltmıştır. Kontrol fareleri ile karşılaştırıldığında dopamin ve serotonin seviyelerini önemli ölçüde arttırdığı rapor edilmiştir (14). Yapılan başka bir çalışmada tek suş olarak *Lactobacillus helveticus* NS8'in uygulanması anksiyete, depresyon ve bilişsel işlev bozukluğunu azaltmıştır. Ayrıca *L. helveticus* NS8, serotonin, norepinefrin (NE) ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerini arttırmıştır (15). *B. longum* 1714'ün tek suşunun kullanılması ise stres, depresyon ve kaygı davranışlarını azaltmıştır (6). *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) kullanımının anksiyete ve depresyonu azalttığı çalışma sonuçları görülmüştür. Özellikle JB-1 alımı beyindeki GABA reseptör ekspresyonunda bölgeye bağlı değişikliklere yol açmakta ve plazma kortikosteron (CORT) seviyesini düşürmektedir. Kaygı tedavisinde etkin olan diğer bir tür ise *Bifidobacterium longum* NCC3001'in uygulanmasıdır. Bu uygulamadan sonra hipokampusta BDNF ekspresyonunun yukarı yönlü düzenlendiği gözlemlenmiştir (6, 16).



Şekil 1: Bağırsak- beyin ekseninin dengesini etkileyen faktörler

## PSİKOBİYOTİKLERİN KLİNİK ETKİLERİ VE ARAŞTIRMA SONUÇLARI

Stresin sağlık üzerindeki etkisini anlamak, karmaşık doğası ve ilgili davranışsal, endokrin ve nöral sistemler nedeniyle oldukça büyük bir zorluk teşkil etmektedir (17). İklim koşulları, gürültü, toksik maddeler gibi çevresel koşullar; yetersiz beslenme ve yorucu egzersiz gibi fiziksel durumlar ile çeşitli psikolojik faktörler gibi günlük hayatın her anında stres oluşumu gerçekleşebilmektedir (18). Strese maruz kalma bağırsak mikrobiyotasının bileşimini doğrudan etkileyerek bağırsak mikrobiyal topluluğunun ekolojisine zarar verebilmekte ve bu nedenle bir disbiyoz promotörü olarak kabul edilmektedir (19).

Stres durumunda bağırsak bariyerinde meydana gelen farklılaşmalar ile kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve vazopressin (AVP) salınımını artmaktadır. Bu durum hipotalamus hipofiz adrenal aksını (HPA) aktive ederek, interlökin-1 ve interlökin-6 seviyelerini arttırmaktadır. Bağışıklık sistemi tarafından üretilen prostoglandin E2 (PGE2) adrenal korteksi uyararak ekstra üretimi gerçekleştirilen inflamatuvar sitokinleri baskılamaktadır. Anti inflamatuvar sitokin olan interlökin-10 seviyeleri psikobiyotikler tarafından arttırılarak HPA aktivitesini baskılanmaktadır. Bu sayede stres oluşumu üzerinde rol oynayan faktörler baskılanmakta, bağırsak bariyer fonksiyonları iyileştirilmektedir (20).

## Psikobiyotikler ve Depresyon

Depresyon, düşünceleri, davranışları, motivasyonu ve duyguları olumsuz yönde etkileyen ciddi bir tıbbi hastalık olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın semptomları arasında depresif bir ruh hali, ilgi kaybı ile beraber iştahsızlık, kilo değişiklikleri, uyku güçlüğü, düşünme ya da konsantre olma yeteneğinde azalma, yorgunluk gibi farklı durumlar yer almaktadır (21).

Depresyonun patofizyolojisine bakıldığında en güncel yaklaşımlar arasında bağırsak mikrobiyotası yer almaktadır. Beynin ve bağırsağın çift yönlü olarak çalıştığı ve birbirlerinin fonksiyonlarını etkiledikleri gibi depresyonu da önemli ölçüde etkiledikleri kabul edilmektedir (22). Disbiyozun psikiyatrik sorunların sonucu mu yoksa sebebi mi olduğu hakkında kesin bir görüş sağlanmamıştır. Ancak çeşitli çalışmalar depresif hastalarda bağırsak mikrobiyota disbiyozu görüldüğünü ifade etmiştir (23).

Psikobiyotik tedavisinin ardından, sitokinlerin, stres hormonlarının ve önemli nörotransmitterlerin aracılığıyla davranışsal iyileşmelerin ortaya çıktığı hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalar ile kanıtlanmıştır. Bu nörotransmitterler, kısa zincirli yağ asitleri, HPA aksı, sinir, endokrin ve bağışıklık sistemleri bağırsak ve beyin arasında iletişimi sağlamak amacıyla etkileşimde bulunabilmektedir. Depresyon için daha güncel bir tedavi yöntemi olarak, depresyon süresince etkilenen spesifik bakteri suşunun probiyotik takviyesiyle yenilenmesi

önerilebilmektedir (24). Kortizol düzeylerinde ve HPA aksının aktivitesinde azalmanın sağlanmasının yanı sıra vagal sinir stimülasyonunun modülasyonu üzerinde psikobiyotiklerin oldukça faydalı etkileri mevcuttur. Yapılan bir araştırmada *Bifidobacterium breve* CCFM1025'nin depresyon üzerindeki psikobiyotik rolü araştırılmıştır. Araştırma esnasında farelere 5 hafta süresince psikobiyotik desteği yapılmıştır. Çalışma sonunda ise kaygılı ve depresif davranışlarına azaldığı, HPA aksının reaktivitesinin sebep olduğu inflamasyonun hafiflediği gözlemlenmiştir (10, 25).

## **Psikobiyotikler ve Uykusuzluk**

Uykusuzluk ve uykuya dalmada güçlük çekme oldukça yaygın görülen bir hastalıktır. Yetişkin bireylerin yaklaşık %20-30'u kronik uyku sorunları çekmektedir. Uyku düzeni yaşla birlikte farklılaşabilmektedir. Özellikle bebeklerin günde 10 ile 14 saat arasında uyuması beklenirken daha ileri yaştaki bireylerin günde 7-8 saat uyuması ideal olarak belirtilmektedir (26). Genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında, uykusuzluk prevalansı orta ve yaşlı yetişkinlerde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. İleri yaştaki yetişkinler, genç yetişkinlere göre uykuyu sürdürmekte daha fazla güçlük çekmekte ve bu da toplam uyku süresinin ve uyku kalitesinin azalmasına neden olmaktadır (27).

Uykusuzluk tedavisi için farklı ilaçlar kullanılsa bile çoğu potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanım için önerilmemektedir. Uykusuzluğun

ve gastrointestinal disfonksiyonun birbirini etkilediği ve aralarında çift yönlü aktif bir ilişki olduğu çalışmalarca bildirilmiştir. Bu sebeple gastrointestinal floranın düzenlenmesi adına psikobiyotik olarak kabul edilen *Lactobacillus fermentum* PS150 TM, *L. brevis* SBC8803, *L. helveticus* CM4 gibi bazı bakterilerin, uykusuzluk için oldukça umut verici sonuçları olduğu ileri sürülmüştür. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, *L. fermentum* PS150 TM ve *L. brevis* SBC8803'ün uyku üzerine etkileri araştırılmıştır. PS150 TM'nin oral kullanımının farelerin uyku gecikmesini önemli ölçüde azalttığı ve uyku süresini artırdığı bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar, her iki suşun da ayrı ayrı uykuyu iyileştirici etkilerini ortaya koymuştur (28, 29).

## **Psikobiyotikler ve Mutluluk**

Serotonin (5- hidroksitriptamin), bir aminoasit olan triptofanın metaboliti olarak bilinmektedir. Vücutta ruh hali de dahil olmak üzere pek çok fonksiyonun düzenlenmesinde görev almaktadır (30). Temel olarak üç ana hücre tipinde depolanmış olarak bulunmaktadır. Bunlar merkezi sinir sistemindeki ve bağırsak miyenterik pleksustaki serotonerjik nöronlar, gastrointestinal sistemin mukozasındaki enterokromaffin hücreleri ve kan trombositleri olarak bilinmektedir (12).

Serotonerjik nöronlar ve enterokromaffin hücreleri, öncü amino asit L-triptofandan serotonin sentezleyebilmektedir. Serotonin sentezi için biyokimyasal yol, başlangıçta

L-triptofanın, L-triptofan hidroksilaz (TPH) enzimi tarafından 5-hidroksitriptofana (5-HTP) dönüştürülmesini içermektedir. Serotonin sentezindeki bir diğer metabolik adım, sitozolik enzim L-aromatik amino asit dekarboksilazın etkisiyle 5-hidroksitriptofanın (ve L-DOPA) dekarboksilasyonunu içermektedir. Serotonin metabolizması, öncelikle MAO-A ve MAO-B olarak adlandırılan iki moleküler alt tip olarak ortaya çıkan dış mito-kondriyal membran enzimi monoamin oksidaz (MAO) tarafından gerçekleştirilmektedir. Her iki alt tip de beyinde ve periferik dokularda yaygın olarak görülmektedir (6).

GABA ve mutlu kimyasal olarak ifade edilip bağırsak beyin aksı boyunca iletimi sağlanan serotonin gibi nöroaktif bileşenler psikobiyotikler tarafından üretilip dağıtılabilir (31). Yapılan bir çalışmada *Bifidobacterium infantis*'in (*B. infantis*) oral yoldan alınmasının, sıçanların plazmasındaki serotonin öncüsü triptofan seviyelerini arttırdığı gözlemlenmiştir ve bu da suşun bir antidepresan olma potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmüştür. *Escherichia*, *Bacillus* ve *Saccharomyces norepinefrin* üretmektedir. *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* ve *Enterococcus* serotonin üretme kapasiteleri yapılan çalışmalarca doğrulanmıştır (30).

## SONUÇ

Var olan çağın en büyük problemlerinden olan uykusuzluk, stres, depresyon ve mutsuzluk bozulmuş bağırsak mikrobiyotası ile ilişkilendirilmektedir. Özellikle probiyotik ve prebiyotik gibi farklı beslenme müdahaleleri,

mikrobiyota üzerinde olumlu etkiler sunmaktadır. Bağırsak florasının düzenlenmesi kaygı bozukluğunu azaltarak dopamin ve serotonin salınımını artırmaktadır. Bu bağlamda kullanılan psikobiyotikler bağırsak mikrobiyotasını düzenleyerek kişilerin duygu durum fonksiyonları üzerinde etkin bulunmuştur. Mental sağlığın ve duygu durumunun iyileştirilmesinde uygulanan ve çeşitli komplikasyonlara sebebiyet veren farmakolojik tedavilere alternatif bir yol olarak düzenli psikobiyotik kullanımının oldukça önemli sonuçlar ortaya çıkaracağı öngörülmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Habersack M, Luschin G. WHO-definition of health must be enforced by national law: a debate. *BMC medical ethics* 2013;14(1), 1-3.
2. Özyürek MB, Özcan T. Psikobiyotik etki mekanizmaları ve bağırsak mikrobiyotası. *Uluslararası Bilim, Teknoloji ve Tasarım Dergisi* 2020; 1(1), 59-77.
3. Manrique P, Bolduc B, Walk ST, van der Oost J, de Vos WM, Young MJ. Healthy human gut phageome. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016;113(37), 10400-10405.
4. Settanni CR, Ianiro G, Bibbò S, Cammarota G, Gasbarrini A. Gut microbiota alteration and modulation in psychiatric disorders: Current evidence on fecal microbiota transplantation. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2021;109, 110258.

5. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, Chen ZS, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal transduction and targeted therapy* 2022;7(1), 135.
6. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, Wang S, Tsai YC. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal Of Food And Drug Analysis* 2019;27(3), 632-648.
7. Laterza L, Rizzatti G, Gaetani E, Chiusolo P, Gasbarrini A. İnsan greft-versus-host hastalığında bağırsak mikrobiyotası ve bağışıklık sistemi ilişkisi. *Akdeniz Hematoloji Ve Enfeksiyon Hastalıkları Dergisi* 2016;8(1).
8. Chen K, Luan X, Liu Q, Wang J, Chang X, Snijders AM, Liu X, et al. Drosophila histone demethylase KDM5 regulates social behavior through immune control and gut microbiota maintenance. *Cell Host & Microbe* 2019;25(4), 537-552.
9. Kelly JR, O'Keane V, Cryan JF, Clarke G, Dinan TG. Mood and microbes: gut to brain communication in depression. *Gastroenterology Clinics* 2019;48(3), 389-405.
10. Tian P, O'Riordan KJ, Lee YK, Wang G, Zhao J, Zhang H, Chen W, et al. Towards a psychobiotic therapy for depression: *Bifidobacterium breve* CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. *Neurobiology Of Stress* 2020;12, 100216.
11. Lima-Ojeda JM, Rupprecht R, Baghai TC. "I am I and my bacterial circumstances": linking gut microbiome, neurodevelopment, and depression. *Frontiers In Psychiatry* 2017;8, 153.
12. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PW. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends In Neurosciences* 2016;39(11), 763-781.
13. Ross K. Psychobiotics: Are they the future intervention for managing depression and anxiety? A literature review. *EXPLORE* 2023.
14. Liu YW, Liu WH, Wu CC, Juan YC, Wu YC, Tsai HP, Tsai YC, et al. Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naïve adult mice. *Brain Research*, 2016;1631, 1-12.
15. Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, Jin F, et al. Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience* 2015;310, 561-577.
16. Bercik P, Verdu EF, Foster JA, Macri J, Potter M, Huang X, Collins SM, et al. Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice. *Gastroenterology* 2010;139(6), 2102-2112.
17. Finch LE, Tiongco-Hofschneider L, Tomiyama AJ. Stress-induced eating dampens physiological and behavioral stress responses. *Nutrition In The Prevention And Treatment Of*



Abdominal Obesity 2019;(pp. 175-187).

18. Gubert C, Kong G, Renoir T, Hannan AJ. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiology of disease* 2020;134, 104621.

19. Karl JP, Hatch AM, Arcidiacono SM, Pearce SC, Pantoja-Feliciano IG, Doherty LA, Soares JW. Effects of psychological, environmental and physical stressors on the gut microbiota. *Frontiers in microbiology* 2018;2013.

20. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: regulation by the microbiome. *Neurobiology of stress* 2017;7, 124-136.

21. de Zwart PL, Jeronimus BF, de Jonge P. Empirical evidence for definitions of episode, remission, recovery, relapse and recurrence in depression: a systematic review. *Epidemiology and psychiatric sciences* 2019;28(5), 544-562.

22. Limbana T, Khan F, Eskander N. Gut microbiome and depression: how microbes affect the way we think. *Cureus* 2020;12(8).

23. Vaghef-Mehrabany E, Maleki V, Behrooz M, Ranjbar F, Ebrahimi-Mameghani M. Can psychobiotics "mood" ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Clinical Nutrition* 2020;39(5), 1395-1410.

24. Palepu MSK, Dandekar MP. Remodeling of microbiota gut-brain axis using psychobiotics in depression. *European Journal of Pharmacology* 2022;175171.

25. Trzeciak P, Herbet M. Role of the intestinal microbiome, intestinal barrier and psychobiotics in depression. *Nutrients* 2021;13(3), 927.

26. Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the elderly: a review. *J Clin Sleep Med* 2018;14:1017-1024.

27. Brewster G, Riegel B, Gehrman PR. Insomnia in the older adult. *Sleep Med Clin* 2018;13:13-19.

28. Lin A, Shih CT, Huang CL, Wu CC, Lin CT, Tsai YC. Hypnotic effects of lactobacillus fermentum PS150TM on pentobarbital-induced sleep in mice. *Nutrients* 2019;11:2409.

29. Dūdūkçü N., Serdal Ö. Psychobiotics and Elderly Health. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar* 2022;14(4), 469-476.

30. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological psychiatry* 2013;74(10), 720-726

31. Chakraborty T, Begum J, Mandal D, Sengupta A. (2021). Psychobiotics: A Newer Approach Toward the Treatment of Neurodevelopmental Disorders. *Advances in Probiotics* 2021;(pp. 203-216). Academic Press.