



BANDIRMA ONYEDİ EYLÖL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ VE ARAŞTIRMALARI DERGİSİ BANU Journal of Health Science and Research

DOI: 10.46413/ boneyusbad.1514178

Derleme / Review

Psikobiyotiklerin Bağırsak Mikrobiyotası ve Nörolojik Fonksiyonlara Etkisi The Effect of Psychobiotics on Gut Microbiota and Neurological Functions

Esma AVCI ¹Zeynep Begüm KALYONCU ATASOY ²

¹ Diyetisyen, İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul

² Dr. Öğr. Üyesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

Sorumlu yazar / Corresponding author

Zeynep Begüm KALYONCU ATASOY
zkalyoncuatasoy@aydin.edu.tr

Geliş tarihi / Date of receipt: 10.07.2024

Kabul tarihi / Date of acceptance: 21.11.2024

Atıf / Citation: Avcı, E., Kalyoncu Atasoy, Z. B. (2025). Psikobiyotiklerin bağırsak mikrobiyotası ve nörolojik fonksiyonlara etkisi. *BANÜ Sağlık Bilimleri ve Araştırmaları Dergisi*, 7(2), 621-635. doi: 10.46413/ boneyusbad.1514178

ÖZET

Son on yılda yapılan çalışmalar probiyotiklerin nöroinflamasyon, nörojenez gibi nörolojik fonksiyon süreçlerinde etkisinin olabileceğini vurgulamaktadır. Bu nedenle nörolojik bozukluklar-psikiyatrik hastalıkların tedavisine etkisinin olacağı düşünülen ve probiyotik sınıfından olan psikobiyotiklere olan ilgi giderek artmaktadır. Psikobiyotikler; probiyotiklerin yeterli düzeyde tüketilmesiyle birlikte bağırsak mikrobiyotası ile etkileşime girerek ruh sağlığı ve nörolojik fonksiyonlar üzerinde pozitif etki yaratan mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Aynı zamanda psikobiyotikler, mikrobiyota-bağırsak-beyin aksı aracılığı ile fiziksel ve zihinsel durumu etkilemekte psikiyatrik hastalıkların tedavisinde farklı yaklaşımlara olanak sağlamaktadır. Psikobiyotiklerin hipofiz-adrenal aksı ve nörotransmitterleri düzenleyerek anksiyete, depresyon, stres ve bilişsel bozukluklarda merkezi sinir sisteminin işlevselliği üzerine etkisinin olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Bu derlemede psikobiyotiklerin etki mekanizmaları, bağırsak mikrobiyotası ve nörolojik fonksiyonlarla ilişkisi, nörolojik hastalıklarda (Alzheimer hastalığı, anksiyete, depresyon ve otizm spektrum bozuklukları gibi) kullanımının tedaviye etkisine ilişkin güncel bilgiler değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Psikobiyotik, Probiyotik, Mikrobiyota, Bağırsak-beyin aksı

ABSTRACT

In the past decade, studies have highlighted the potential effects of probiotics on neurological function processes such as neuroinflammation and neurogenesis. As a result, there is increasing interest in psychobiotics, a class of probiotics thought to influence the treatment of neurological disorders and psychiatric diseases. Psychobiotics are defined as microorganisms that interact with the gut microbiota and have a positive effect on mental health and neurological functions with adequate consumption of probiotics. Additionally, psychobiotics influence physical and mental states through the microbiota-gut-brain axis, offering different approaches for the treatment of psychiatric diseases. Research indicates that psychobiotics may regulate the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and neurotransmitters, impacting central nervous system functionality in conditions such as anxiety, depression, stress, and cognitive disorders. This review evaluates the mechanisms of action of psychobiotics, their relationship with gut microbiota and neurological functions, and current information on their therapeutic effects in neurological diseases such as Alzheimer's disease, anxiety, depression, and autism spectrum disorders.

Keywords: Psychobiotic, Probiotic, Microbiota, Gut - brain axis



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

GİRİŞ

Bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal sistemde bulunan mikroorganizmaları ifade etmektedir (Lambert ve ark., 2023). İnsan bağırsak mikrobiyotasında 10^{14} - 10^{15} arasında bakteri bulunmaktadır. Bu durum bağırsak mikrobiyotasında insan vücudundaki ökaryot hücrelerden 10 ile 100 kat daha fazla bakteri varlığını göstermektedir. İnsan vücudunda kommensal olarak yaşayan mikroorganizmalarla oluşan bağırsak mikrobiyotası ve konakçı arasındaki etkileşimlerin; fizyolojik, metabolik, bağışıklık ve beyin gelişimi fonksiyonları açısından önemli yere sahip olduğu belirtilmektedir. Mikrobiyota bireylerin genetik, yaş, cinsiyet ve beslenme düzeni gibi faktörlerden etkilenmektedir. (Zhou ve Foster, 2015). Bağırsak florası, insan vücuduyla etkileşim içinde bulunarak besinlerin sindirimi ve emilimini sağlamakta, toksik atıkları metabolize etmekte ve yaşam için gerekli olan fonksiyonel maddeleri (örneğin amino asitler, vitaminler ve kısa zincirli yağ asitleri gibi) üretmektedir (You ve ark., 2022; Dai ve ark., 2022).

Binden fazla türden ve 7000'den fazla suşa sahip olduğu bilinen mikrobiyota homeostazisinin korunamaması, insan bağırsak mikrobiyomu ile ilişkili hastalıklara yol açabilmektedir. Mikrobiyota disbiyozisi ile ilintili hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için ürünler 1950'lerin başından bu yana piyasaya sunulmuştur. En yaygın olarak kullanılan ürünler arasında probiyotikler, prebiyotikler ve sinbiyotikler yer almaktadır (Oleskin ve Shenderov, 2020). Prebiyotikler, konak organizma tarafından sindirilemeyen, ancak probiyotik mikroorganizmalar tarafından fermente edilerek bağırsak sağlığını destekleyen biyolojik bileşenlerdir; probiyotikler ise yeterli miktarda alındıklarında konak organizmada fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır (Liu, 2024).

Son yıllarda "psikobiyota" olarak tanımlanmakta olan mikrobiyota - bağırsak - beyin eksen; nöroinflamasyonun düzenlenmesi, nöroendokrin ve nöroaktif metabolitleri üretmesiyle konakçı fizyolojisinde önemli bir kavram olarak kullanılmaktadır. Yakın zamanda psikiyatrik rahatsızlıklar ile ortaya çıkan bir probiyotik alt sınıfını tanımlamak için "psikobiyotik" terimi kullanılmaktadır (Şahin, 2017). Probiyotik sınıfına dâhil olan bu bakterilerin, beyin-bağırsak aksını etkileyen nöroaktif bileşikler (gamma-aminobütirik asit (GABA) ve serotonin gibi)

üretme ve iletme yeteneğine sahip olduğu belirtilmektedir (Dinan, Stanton ve Cryan, 2013). Yapılan çalışmalarda bazı psikobiyotik suşların inflamasyonu engellediği ve kortizol seviyelerini azalttığı, bunun sonucunda da anksiyete ve depresyon semptomlarında iyileşme gösterdiği bildirilmektedir. Psikobiyotiklerin, otizm spektrum bozukluğu (OSB), Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi nörolojik bozuklukların iyileştirilmesinde etkisinin olabileceği gösterilmektedir (Cheng ve ark., 2019).

Psikobiyotik teriminin kullanımının yaygınlaşmasından bu yana bu alanda gerçekleştirilen patentlerde de bir artış görülmektedir. Psikobiyotik çalışma alanıyla ilgili ilk patentlerden biri 2015 yılında yayınlanmış ve çocuklarda PANDAS (Streptokoksik Enfeksiyonlarla İlişkili Pediatrik Otoimmün Nöropsikiyatrik Bozukluklar) denilen bir grup psikiyatrik bozukluğa sahip kişiler için bir psikobiyotik tedavi planı önerilmiştir (Wang ve ark., 2016; Choudhary ve ark., 2023).

Bu derleme makale; psikobiyotiklerin etki mekanizmalarını, bağırsak mikrobiyotası ile nörolojik fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi ve nörolojik hastalıkların (Alzheimer hastalığı, anksiyete, depresyon ve otizm spektrum bozuklukları gibi) tedavisindeki potansiyel etkilerini güncel bilimsel veriler ışığında değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Probiyotik Kavramı ve Kapsamı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2002 yılında, Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (*Food and Agriculture Organization* - FAO) ve Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Bilimsel Derneği (*International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics* - ISAPP) tarafından yayınlanan tanıma göre probiyotikler; yeterli miktarlarda alındığında konakçı üzerinde sağlık açısından yarar sağlayan canlı mikroorganizmalardır (World Health Organization, 2002). Latince pro ve Yunanca βίος kelimesinin birleştirilmesiyle 'yaşam için' anlamında olan probiyotik kelimesi geçmişten günümüze pek çok farklı şekilde yorumlanmıştır.

İlk olarak 1953 yılında Alman bilim insanı Werner Kollath tarafından 'yaşamın sağlıklı şekilde gelişimi için gereken aktif maddeler' olarak tanımlanmıştır. Lilly ve arkadaşları 1965 yılında 'bir organizma tarafınca salgılanmakta olan ve diğerinin büyümesini teşvik eden maddeleri'

tanımlamak için probiyotik kelimesini kullanmıştır. 1992 yılında Fuller probiyotik kavramını ‘bağırsak mikrobiyal dengesini iyileştirerek konakçıyı yararlı bir şekilde etkileyen canlı bir mikrobiyal yem takviyesi’ olarak açıklamıştır (Gasbarrini, Bonvicini ve Gramenzi, 2016). Mikroorganizmaların probiyotik sınıfına girmesi için bazı özelliklere sahip olması gerekmektedir. Bunlardan bazıları; kullanıldığı zaman yan tesir yapmama, gıdalara eklendiğinde canlılık özelliğini devam ettirebilme, konakçı için patojen etki göstermeme, mide asidi, safra sıvısı ve antibiyotiklere karşı direnç gösterme ve bağırsak duvarına tutunma sağlamasıdır (Taşdemir, 2017).

Avrupa Birliği’nde probiyotik ve prebiyotiklerle ilgili düzenlemeler Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından yapılmaktadır. Probiyotiklere ilişkin yüzlerce sağlık beyanı EFSA’ya sunulmuş, ancak yalnızca yoğurtta laktoz sindirimiyle ilgili kısıtlı bir beyan onaylanmıştır. EFSA, probiyotik mikroorganizmalar için sağlık beyanlarını yeterli bilimsel kanıt eksikliğinden dolayı genel olarak reddetmektedir (EFSA, 2010). Türkiye’de de benzer şekilde, Tarım ve Orman Bakanlığı tarafından yayımlanan 2017 tarihli Türk Gıda Kodeksi’nde probiyotik ürünlerin içeriği ve etiketlenmesine ilişkin kriterler belirlenmiştir. Buna göre, probiyotik ürünlerin en az 1.0×10^6 kob/g canlı mikroorganizma içermesi ile birlikte sindirim sağlığı ve bağışıklık sistemi üzerinde destekleyici etki beklenmektedir (Türk Gıda Kodeksi, 2017).

Probiyotiklerin Etki Mekanizması

Probiyotiklerin başlıca etki mekanizmaları incelendiğinde; epitel bariyerinin güçlendirilmesi, bağırsak mukozasına tutunmanın artması ve patojen yapışmasının inhibisyonu, patojenik mikroorganizmaların rekabetçi bir şekilde dışlanması, anti-mikroorganizma maddelerinin üretimi ve immün sisteminin modülasyonu gelmektedir (Bermudez-Brito ve ark., 2012). Probiyotik bakteriler patojen mikroorganizmaların aşırı çoğalmasını önleyebilmekte, patojenlerin istilasına karşı bağırsağın epitel direncini ve epitel bariyer fonksiyonunu artırabilmekte, çözünebilir faktörlerin salgılanmasını sağlayarak hastalık süreçlerini iyileştirebilmektedir (Cremon, Barbaro, Ventura ve Barbara, 2018).

Probiyotik bakteriler ve sağlık ilişkisine bakıldığında; diyare, ürogenital enfeksiyonun

önlenmesi, mide ülseri tedavisi, obezite yönetimi, hipokolesterolemik etki, diyabetin önlenmesi, kansere karşı koruyucu aktivite, kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) sentezinin artırılması ve immün sistem fonksiyonunun düzenlenmesi gelmektedir (Das, Pradhan, Chakrabarti, Mondal ve Ghosh, 2022). Mide ülseri tedavisinde probiyotik kullanımının; patojenik bağırsak bakterilerini inhibe etme, anti-inflamatuvar aktiviteyi artırma, mide mukozası hasarını iyileştirme ve bağışıklık sistemini destekleme özellikleri nedeniyle fayda sağladığı görülmektedir (Yang ve ark., 2021).

Yapılan bir meta-analizde probiyotiklerin kullanılmasıyla; yüksek yoğunluklu lipoprotein (High density lipoprotein - HDL) düzeylerinde artış, total kolesterol, trigliserid, C Reaktif Protein (CRP) düzeyleri, HbA1C seviyeleri, açlık plazma glukoz düzeyleri, açlık insülini ve kan basıncı seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı görülmektedir (Kocsis ve ark., 2020). Sıçanlar üzerinde yapılan bir araştırmada klorofil ve *Lactobacillus rhamnosus* GG ile fermente edilmiş probiyotik sütün tüketiminin antioksidan enzimlerde artış sağladığı ve bunun sonucunda karaciğer kanserine karşı koruyucu bir etkisi olabileceği düşünülmektedir (Kahraman ve Karahan, 2018).

Probiyotik ürünler ile ilgili tüketici farkındalığı 2010 yılından bu yana yükselişe geçmiş ve 2010-2022 yılları arasında dünya genelinde perakende değeri %350 artan probiyotik ürünler tüketici sağlığı kategorisindeki satışlarda önemli bir artış göstermiştir (Vinot, 2023). Sağlık Bakanlığı tarafından en güncel yayınlanmış olan Türkiye Beslenme Sağlık Araştırması (TBSA) verilerine göre Türkiye’de probiyotik/prebiyotik kullanım oranı %0.02 olarak bulunmuş olsa da 2024 yılı itibarıyla Türkiye Probiyotik Rehberi’ne göre ülkede kayıtlı 138 probiyotik üründen 72’si aktif olarak değerlendirmeye alınmıştır ve kullanım alanları genişlemektedir (TBSA, 2019). Kaliforniya Üniversitesi Dermatoloji Kliniği, kayıtlı üniversite öğrencileri ve sağlıklı gıda satış noktasındaki tüketicilerin (n=396) dâhil edildiği bir çalışmada katılımcıların %39.4’ünün probiyotik takviyesi kullandığı ve *Lactobacillus spp*’nin en sık bilinen suş olduğu görülmüştür (%36,5). Katılımcılar probiyotik takviyesi kullanımının en yaygın nedeni olarak (%58.1) bağırsak sağlığına etkisini bildirmiştir. İkinci sırada ise probiyotik takviyesi kullanımının katılımcıların genel sağlık durumlarına olumlu yönde etkisinin olduğu (%56,8) belirtilmiştir.

Aynı zamanda %12.2'si ise cilt sağlığını düzenlendiğini bildirmiştir (Nguyen ve ark., 2020). Yapılan randomize kontrollü klinik bir çalışmada Tip 2 diabetes mellitus (DM) tanılı kırk hasta (probiyotik grup n=20, plasebo grup n=20) iki gruba ayrılmıştır. Probiyotik grubundaki hastalar 8 hafta boyunca en az 10^8 kob/g *L. casei* 01 içeren günlük bir kapsül alırken plasebo grubuna maltodekstrin içeren kapsül uygulanmıştır. Probiyotik grupta vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKİ) ve bel çevresi önemli ölçüde azalış görülmekteyken aynı zamanda plasebo grubu ile karşılaştırıldığında açlık kan şekeri, insülin konsantrasyonu ve insülin direncinde önemli ölçüde azalış görülmektedir. Bu bulgular, randomize kontrollü klinik çalışma tasarımı nedeniyle yüksek kanıt düzeyine sahip olup, probiyotik takviyesinin Tip 2 DM tanılı bireylerde metabolik parametreler üzerine olumlu etkilerini desteklemektedir (Khalili ve ark., 2019).

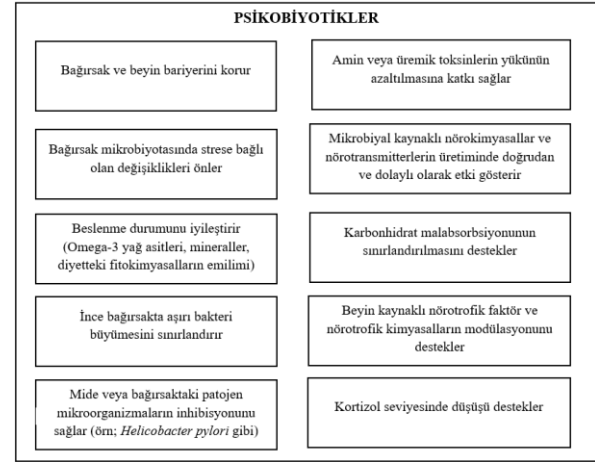
Psikobiyotiklerin Tanımı ve Özellikleri

Probiyotik bakterilerin psikolojik ve nörolojik etkilerini açıklayan Dinan ve arkadaşları (2013) (University College Cork, İrlanda) psikobiyotik teriminin kullanımına öncülük yapmıştır. Sarkar ve arkadaşları (2016) psikobiyotiklerin etki mekanizmalarını incelemiş, Bermudez-Humaran ve arkadaşları (2019) *Lactobacillus spp.* takviyesinin beyindeki GABA, N -asetil aspartat ve glutamat düzeyinde artışa yol açtığını ve nöroaktif bileşiklerin etkisini ortaya çıkarmıştır (Sharma, Gupta, Mehrotra ve Mago, 2021).

Psikobiyotik kavramı, yeterli miktarda vücuda alındığında psikiyatrik hastalığı bulunan kişilerde sağlık açısından yarar sağladığı belirtilen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (Dinan ve ark., 2013; Zielińska, Karbowiak ve Brzezicka, 2022). Şekil 1'de psikobiyotiklerin genel özellikleri açıklanmaktadır.

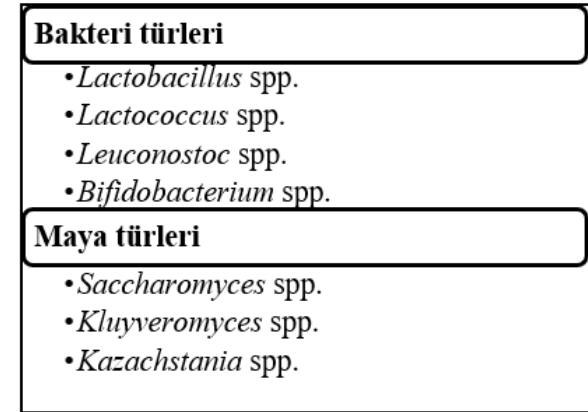
Yapılan araştırmalarda psikobiyotiklerin; kişilerde ruh hali durumunu, bilişsel işlevlerini, hafıza ve öğrenme süreçlerini etkilediği bildirilmektedir. Psikobiyotiklerin ruh hali üstündeki etkisine yönelik mekanizmalara bakıldığında; nörotransmitterlerin (GABA, serotonin, katekolaminler ve asetilkolin) üretimi, stresli durumlarda hipotalamik-hipofiz-adrenal aksının (HPA) düzenlenmesi ve anti-inflamatuar aktivitelerde yer alması bulunmaktadır. Ayrıca, giderek artan sayıda çalışma bağırsak mikrobiyotasının beyin davranışında ve bilişsel gelişimde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (Zendeboodi ve ark., 2020). Aynı

zamanda psikobiyotiklerin etkilerinin araştırılmasıyla birlikte çalışmalarda psikobiyotik besin ve psikobiyotik diyet kavramlarına yer verilmeye başlanmıştır. Psikobiyotik diyet; sağlıklı bir popülasyonda ruh sağlığını olumlu yönde etkilemek amacıyla bağırsak mikrobiyomunu hedef alan, prebiyotik lifler ve fermente besinler açısından zengin olan diyet olarak tanımlanmaktadır (Berding ve ark., 2024). Şekil 2' de bazı psikobiyotiklerin ana türlerine değinilmiştir.



Şekil 1. Psikobiyotiklerin Genel Özellikleri

Kaynak: (Selhub, Logan ve Bested, 2014).



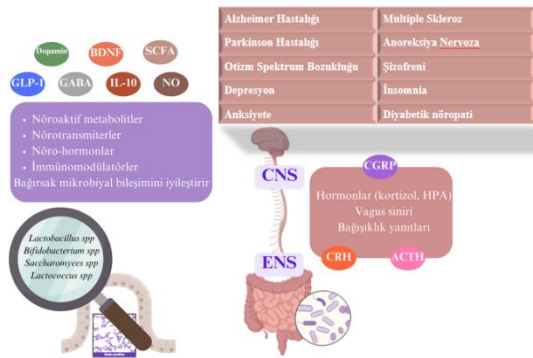
Şekil 2. Psikobiyotiklerin Ana Türlerine Örnekler

Kaynak: Magalhães-Guedes, K., T., (2022).

Psikobiyotiklerin Etki Mekanizması ve Bağırsak – Beyin Aksı

Son yapılan çalışmalar, psikobiyotiklerin bağırsak mikrobiyotası ve nöropsikiyatrik bozukluklar ile olan ilişkisine ışık tutmaktadır. Çalışmalarda psikolojik bozukluğu olan bireylerin (depresyon-anksiyete-kaygı bozuklukları, vb.) bağırsak mikrobiyotasında, floraya fayda sağlayan bakterilere daha az sayıda sahip olma eğiliminde

olduğu gösterilmektedir (Bleibel, Dziomba, Waleron, Kowalczyk ve Karbownik, 2023; Ritchie ve ark., 2023; Fang ve ark., 2023). Etkileşim halinde olan bağırsak ve beyin eksenini; merkezi sinir sistemi (CNS), enterik sinir sistemi (ENS), immün sistem, vagus siniri ve bağırsak mikroorganizmalarının metabolik süreci olmak üzere çeşitli yollar ile birbirlerine bağlanmaktadır (Zhu ve ark., 2017). Psikobiyotik bakterilerin etkisini enterik sinir sistemi veya bağırsaklık sisteminin uyarılmasıyla gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca psikobiyotiklerin, depresyon ve anksiyetenin psikofizyolojik belirteçlerini de etkilediği belirtilmektedir. Üç farklı yoldan açıklanabilen bu mekanizma; ilk olarak, HPA aksının stres tepkisini etkilemesi ve sistemik inflamasyonu azaltmasıyla; ikinci olarak, immün sistem üzerinde doğrudan bir etkisinin bulunmasıyla; üçüncü olarak ise, nörotransmitterler, proteinler ve SCFA gibi moleküllerin salgılanmasıyla gerçekleşmektedir (Del Toro-Barbosa ve ark., 2020). Şekil 3'te nörolojik bozukluklarda psikobiyotiklerin bağırsak-beyin eksenindeki etkisine değinilmiştir.



Şekil 3. Nörolojik Bozukluklarda Psikobiyotiklerin Bağırsak-Beyin Eksenindeki Etkisi

Kısaltmalar: ACTH: Adrenokortikotropik hormon, BDNF: Beyin-türevli nörotrofik faktör, CGRP: Kalsitonin Gen İlişkili Peptid, CNS: Merkezi sinir sistemi, CRH: Kortikotropin salgılatıcı hormon, ENS: Enterik sinir sistemi, GLP-1: Glukagon benzeri peptid-1, IL-10: İnterlökin-10, NO: Nitrik oksit, SCFA: Kısa zincirli yağ asitleri

Kaynak: (Oroojzadeh, Bostanabad ve Lotfi, (2022).

Beyin bağırsak aksı; ENS, CNS ve HPA eksenini oluşturmaktadır. Nöronal, endokrin ve nöroimmün yollara dayanmakta olan bağırsak ve merkezi sinir sistemi arasında çift yönlü iletişim bulunmaktadır (Fichna ve Storr, 2012). Vagus siniri sayesinde merkezi sinir sistemi ve bağırsak mikrobiyotasındaki iletişim; vagus siniri afferent

(getirici) lifleri ve endokrin hücreler aracılığıyla doğrudan ya da dolaylı olarak mikrobiyotanın bileşenlerince uyarım gösterebilmektedir (Bonaz, Bazin ve Pellissier, 2018).

Bakteriyel metabolitlerden olan SCFA gastro-intestinal sistemdeki mukoza üretimini düzenlemekte ve epitel hücreler ile toksik ajanlar arasındaki etkileşimi azaltabilmektedir. Bu sayede bağırsak epiteli bütünlüğü korunmaktadır. Aynı zamanda SCFA gastro-intestinal sistemin L hücrelerinden salgılanan GLP-1 ve nPYY hormonunun üretimini indükleyerek sistemik dolaşım ya da sinirsel yollar ile beyne giden sinirsel iletimi desteklemektedir. Örneğin bütirat nöron gelişimini sağlayan BDNF sentezini destekleyen bir epigenetik modülatör olarak görev yapmaktadır (Casertano, Fogliano ve Ercolini, 2022).

Psikobiyotiklerin Mikrobiyota Üzerindeki Etkileri

Probiyotiklerin bağırsak homeostazı üzerindeki çeşitli etkileri farklı çalışmalarda incelenmiştir. Bu etkiler arasında; doğuştan gelen ve adaptif bağırsaklık yanıtlarının yanı sıra ilgili anti-patojen ve anti-inflamatuvar aktivitelerin iyileştirilmesi, biyoyararlılığın artırılması, belirli doğal veya metabolik bileşenlerin ve temel besin maddelerinin eksikliklerinin giderilmesi ile duyarlı kişilerde gıda intoleransının azalması yer almaktadır. Başka bir deyişle, bağırsak kommensal mikrobiyotasına benzer şekilde, tüketilen probiyotiklerin sindirim sürecinin ve bağırsaklığı iyileştirerek tüm organizmayı olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (Mazziotta ve ark., 2023). Ayrıca gram pozitif ve endospor oluşturan bir tür olan *Clostridium butyricum* bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek olumlu etkiler göstermektedir. Çalışmalarda psikobiyotiklerin nöro-inflamasyonu hafiflettiğine de değinilmektedir (Cheng ve ark., 2022; Alonazi ve ark., 2022).

Psikobiyotiklerin Psikolojik ve Nörolojik Hastalıklarda Etkisi

Yapılan çalışmalarda psikobiyotiklerin klinik ortamda kanıtlanabilir psikolojik etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Örneğin, irritabl bağırsak sendromu (IBS) olan bireylerde psikobiyotik müdahalelerinin incelendiği bir sistematik derlemede *Bifidus infantis* probiyotik suşunun uygulanmasıyla, kişilerin depresyon ve anksiyete semptomlarında anlamlı azalmanın olduğu görülmektedir (Gwioździk, Helisz, Grajek ve

Krupa-Kotara, 2023). Başka bir çalışmada ise kronik yorgunluk sendromuna sahip kişilere *L. casei* probiyotik formülasyonu müdahalesi, plasebo grubuyla karşılaştırıldığında hastalarda önemli ölçüde anksiyeteyi azaltan (anksiyolitik) etki görüldüğü raporlanmıştır. Son olarak ise, yaşlı popülasyon üzerinde yapılan bir çalışmada, başlangıçta duygudurum skorları düşük olan

katılımcıların, probiyotik içeren süt ürünlerinin tüketilmesiyle birlikte kişilerde mutluluk hissinin arttığı bildirilmektedir (Burnet ve Cowen, 2013).

Tablo 1’de psikobiyotiklerin nörolojik bozukluklar-psikolojik disfonksiyonlar ve bağırsak mikrobiyotası üzerindeki ilişkisine yönelik klinik çalışmalara yer verilmiştir.

Tablo 1. Psikobiyotiklerin Nörolojik Bozukluklar-Psikolojik Disfonksiyonlar ve Bağırsak Mikrobiyotası Üzerindeki İlişisine Yönelik Klinik Çalışmalar

Yazarlar ve Yıl	Çalışmanın Yapıldığı Bölge/Ülke	Çalışmanın Tasarımı	Örneklem ve Yaş	Müdahale	Süre	Kullanılan Probiyotik Suşu ve miktarı	Sonuçlar
Zhu ve ark., 2023.	Nanchang, Çin	Deneyisel çift-kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma	Üniversite son sınıf öğrencileri (n=60) Probiyotik takviyesi alan (PB) (Kaygılı) grup (n=30) Plasebo (P) (n=30) Kontrol grubu (n=30)	PB ve P gruplarındaki katılımcılara, iki ağız arasında sırasıyla 12 saatlik bir süre ile art arda 3 hafta boyunca günde iki kez probiyotik ve plasebo ürünü (maltodekstrin) almaları talimatı verilmiştir.	3 hafta	1.5 x 10 ¹⁰ kob/g <i>L. plantarum</i> JYLP-326'	Sınav yaklaştıkça plasebo grubunda probiyotik takviyesi alan gruba kıyasla hafif kaygı ve depresyon görülme sıklığı artmıştır (p<0.05). Plasebo grubunun bağırsak mikrobiyomları, hiçbir tedavi almayan kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha büyük bir çeşitlilik indeksi göstermiştir (p<0.05). JYLP-326 uygulamasının sınav kaygısı olan öğrencilerde kaygı, depresyon ve uykusuzluk semptomlarını hafifletebileceğini göstermiştir.
Dao ve ark., 2021.	Hanoi, Vietnam	Çift-kör, plasebo kontrollü, randomize klinik çalışma	Orta yaşlı (52-59 yaş) ve yaşlı yetişkin (60-75 yaş) (n=83)	Katılımcılar, bilişsel durumlarına göre, bilişleri sağlam veya bozuk olan gruplara ayrılmış ve başlangıçta ve takviye sonrasında örnekler toplanmıştır.	3 ay	<i>L. rhamnosus</i> GG (LGG)	Mikrobiyom analizi sonucunda, <i>Prevotella ruminicola</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ve <i>Bacteroides xylanisolvens</i> 'in hafif bilişsel bozukluk ile ilişkili taksonlar olduğu tespit edilmiştir. <i>Prevotella</i> 'nın hafif bilişsel bozukluğu olan katılımcılarda bilişsel açıdan sağlam katılımcılara kıyasla önemli ölçüde daha yaygın olduğu tanımlanmıştır. Hafif bilişsel bozukluğu olan grupta LGG takviyesine yanıt olarak <i>Prevotella</i> ve <i>Dehalobacterium</i> cinsinin bolluğundaki azalma, bilişsel skorda iyileşme ile ilişkilendirilmiştir (p<0.01).
Wang ve ark., 2022.	Linkou, Tayvan	Tek kör randomize kontrollü çalışma	4-16 yaş arası dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanılı çocuklar (n=30)	DEHB tanılı çocuklara sabah ve akşam bir poşet olmak üzere suş uygulanmıştır. 2., 4. ve 8. haftada DEHB semptomları değerlendirilmiş, vücut ağırlığı ölçümü yapılmıştır.	12 hafta boyunca (Toplam 8 hafta suş kullanımı)	5 x 10 ⁹ kob/g <i>B. bifidum</i> Bf-688	Probiyotik alan DEHB hastalarının sekiz haftalık periyodu sırasında, dikkatsizlik semptomları ve hiperaktivite/dürtüsel semptomlar hem 4. haftada hem de 8. haftada önemli ölçüde iyileşme göstermiştir (p<0.05). Hastaların vücut ağırlıkları hem 4. haftada hem de 8. haftada önemli ölçüde artmıştır. Bağırsak mikrobiyota kompozisyonunda tür zenginliği açısından başlangıç, 8. hafta ve 12. hafta arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 1'in Devamı

Majeed ve ark., 2018.	Bangalore, Hindistan	Randomize , çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, pilot klinik çalışma	IBS ve majör depresyon tanısı alan hastalar (n=40)	90 günlük süre boyunca sabahları yemekten en az 30 dakika önce günde bir tablet almaları istenmiştir. Hastalara başlangıç, 30. gün, 60. gün, 90. günde besin tüketim kaydı ve depresyon ölçekleri uygulanmıştır.	3 ay boyunca	2×10^9 kob/g <i>B. coagulans</i> MTCC 5856	Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'ne göre <i>B. coagulans</i> MTCC 5856 ve plasebo grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.01$) fark bulunduğu görülmüştür. <i>B. coagulans</i> MTCC 5856 alan hastaların depresyon ve demans ölçekleri sonucu açısından 60. günde istatistiksel olarak anlamlı bir farka ulaşılmıştır. İnflamatuvar parametrelerden biri olan serum miyeloperoksidazı da çalışmanın başlangıcı ve sonu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde azalmıştır ($p<0.01$).
Venkatar aman ve ark., 2021.	Haydarabad, Hindistan	Randomize , çift kör, plasebo kontrollü	18-24 yaş aralığında sınav stresi yaşayan üniversite öğrencileri, probiyotik grubu (n=36); plasebo grubu (n=38)	Plasebo grubuna plasebo ürünü (Mikrokristali n selüloz), müdahale grubuna çok şumlu probiyotik verilmiştir.	28 gün	<i>B. coagulans</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. plantarum</i>	Probiyotik takviyesi alan grupta algılanan stres ve serum kortizol düzeyleri anlamlı şekilde azalmıştır. Çok şumlu probiyotik takviyesinin sınavla ilişkili stresi azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$).
Akbari ve ark., 2016.	Kashan, İran	Randomize , çift-kör ve kontrollü klinik çalışma	Alzheimer hastası kişiler (60-95 yaş arası) (n=60) Yalnızca inek sütü (kontrol grubu, n=30: 24 kadın ve 6 erkek) ve probiyotik içeren süt (probiyotik grubu, n=30)	Çalışmanın başlangıcında, 3., 6. ve 9. haftalarında katılımcıların biyokimyasal parametreleri, bilişsel bozukluk dereceleri ve antropometrik ölçümleri değerlendirilmiştir.	12 hafta	Günde 200 mL probiyotik süt; 2×10^9 kob/g <i>L. acidophilus</i> , <i>Lactocasei bacillus casei</i> , <i>B. bifidum</i> ve <i>Limosilact obacillus fermentum</i>	Başlangıçta ve deneme sonunda ortalama boy ve kilo, iki grup arasında istatistiksel olarak değişmemiştir. Probiyotik kullanan grupta bilişsel işlevde artış olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Probiyotik hastalarda trigliserid düzeyinde önemli ölçüde azalış görülmüştür ($p=0.003$).
Kong ve ark., 2021.	ABD	Randomize , çift kör, plasebo kontrollü, 2 aşamalı bir pilot çalışma	OSB'li kişiler (n=35) (3-25 yaş arası)	Aşama 1'de 16 hafta boyunca probiyotik grubu PS128 alırken, plasebo grubu mikrokristalin selüloz almıştır. Aşama 2'de intranazal oksitosin spreyi eklenmiştir.	28 hafta	<i>L. plantarum</i> PS128 (6×10^{10} kob/g)	Kombinasyon tedavide (probiyotik + oksitosin) sosyal - davranışsal ölçümlerde ve dışkı mikrobiyotasında iyileşme eğilimi görülmüştür ($p<0.05$).
Tamtaji ve ark., 2019.	Kashan, İran	Çift-kör, kontrollü klinik çalışma	Alzheimer hastası kişiler (n=79) (55-100 yaş arası) [probiyotik + selenyum (n = 27), selenyum (n = 26) ve plasebo (n = 26)]	Hastalara başlangıçta, müdahalenin 4, 8 ve 12. haftalarında değerlendirme yapılmıştır.	12 hafta	Selenyum (200 µg/gün) ve <i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> (her biri 2×10^9 kob/g/gün)	Probiyotik ve selenyumun birlikte kullanımı mini zihinsel durum muayene puanını, CRP, insülin metabolizması belirteçleri, trigliseritler, LDL kolesterol, HDL kolesterol, total kolesterol üzerinde olumlu etkileri olduğunu göstermiştir.

Tablo 1'in Devamı

Heidarza deh-Rad ve ark., 2020.	Tahran, İran	Çift-kör, randomize kontrollü bir çalışma	En az 1 aydır hafif ile orta şiddette melankolik depresyon tanısına sahip 20-50 yaş arası (toplam n=78; probiyotikler, n=28); prebiyotik, n=25 ve plasebo, n=25)	8 hafta boyunca probiyotik, prebiyotik ve plasebo alan majör depresyon hastasında serum BDNF seviyelerindeki değişiklikler değerlendirilm iştir.	8 hafta	<i>L. helveticus</i> R0052 ve <i>B. longum</i> R0175 (10×10^9 kob/g Prebiyotik olarak galaktoolig osakkarit(GOS) tozu (%80)	BDNF faktör seviyelerini artırarak depresyon semptomlarını iyileştirmiştir. Probiyotik grubundaki BDNF düzeylerindeki artışın hem prebiyotik ($p<0.001$) hem de plasebo ($p=0.021$) gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir.
Morales-Torres ve ark., 2023.	Santiago, Şili	Çift-kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışma	Sağlıklı yetişkinler (n=135) 20-66 yaş arasında Probiyotik grup (n=67), plasebo grubu (n=68)	Kişilerde refah, yaşam kalitesi, duygusal düzenleme, kaygı, farkındalık ve içsel farkındalık üzerindeki etkileri değerlendirilm iştir. 4 hafta boyunca probiyotik grup R00052-R0175 ve yardımcı maddeleri (ksilitol, maltodekstrin, erik aroması ve malik asit) alırken, plasebo grubuna yalnızca yardımcı maddeler verilmiştir.	4 hafta	<i>L. helveticus</i> R00052 ve <i>B. longum</i> R0175 (3 x 10^9 kob/g)	Kaygı bozukluğu, iç algı ve farkındalık gibi bir dizi psikolojik ölçüm üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır.

Psikobiyotikler ve Anksiyete

Dünya Sağlık Örgütü 2022 yılında dünyada yaklaşık sekiz kişiden birinin zihinsel bir rahatsızlığa sahip olduğunu ve bunlar arasında en yaygın olanlarının anksiyete ve depresyon olduğunu belirtmiştir. Anksiyete; aşırı korku ve endişe hali ile karakterize bir rahatsızlıktır (WHO, 2022). Aynı zamanda anksiyete ile birlikte görülen psikolojik stres, bağırsak mikrobiyota profilinde değişimlere sebep olabilmektedir. Bu da bağırsak geçirgenliğinin artması ve pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunun artmasıyla ilişkilendirilebilmektedir. Bozulan bağırsak mikrobiyotası, anksiyete veya duygudurum bozukluklarının gelişimini etkileyebilmektedir

(Gwioździk, Helisz, Grajek ve Krupa-Kotara, 2023).

Yapılan çalışmalarda; *L. fermentum* NS9, *L. helveticus* R0052, *L. rhamnosus* JB1, *L. casei*, *B. infantis*, *B. longum* R0175 ve *B. breve* gibi psikobiyotik suşlarının anksiyete üzerinde etkili olduğu görülmektedir (Misra ve Mohanty, 2019a). *L. helveticus* R0052 ve *B. longum* R0175'in hafif anksiyetesi olan bireylerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki olumlu etkisi çalışmalarda görülmektedir (De Oliveira ve ark., 2023). Yapılan bir çalışmada *B. longum* ve *L. rhamnosus*, farelerde sinir hücrelerinin aktivasyonu ve gelişmesinin yanı sıra nörohormonların homeostatik düzenlenmesinde rol oynayan

proteinlerin ekspresyonunu artırmaktadır (Jarosz ve ark., 2023).

Demans ve Alzheimer ile İlişkilendirilen Psikobiyotikler

Alzheimer hastalarının beyin işlevlerinde oksidatif stres, nöroinflamasyon ve diğer nöropatolojik değişiklikler sebebiyle çeşitli derecelerde bilişsel işlev eksikliklere sahip oldukları bilinmektedir. Yapılan araştırmalarda, Alzheimer hastalarında psikobiyotik müdahalesiyle bilişsel davranışta, motor aktivitelerde, kısa süreli hafızada ve kaygı benzeri davranışlarda iyileşmeler olduğu görülmektedir. Psikobiyotik uygulanan Alzheimer hastalarında yapılan klinik araştırmalarda bilişsel değerlendirme testiyle değerlendirilen davranışlarda iyileşmeler gözlemlenmektedir (Dhyani ve ark., 2023). D-galaktoz kaynaklı Alzheimer hastalığı tanısı olan sıçanlarda yapılan bir çalışmada 60 gün boyunca asetilkolin üreten *L. plantarum* MTCC 1325 suşu uygulaması yapılmış, sonucunda bilişsel bozukluklarda iyileşmelerin ve oksidatif strese azalmanın olduğu belirtilmiştir (Nimgampalle ve Kuna, 2017).

Aynı zamanda Alzheimer hastası olan kişilerin bağırsak mikrobiyotasındaki bakteri sayısı ve çeşitliliğinde azalma görülmektedir (Skowron ve ark., 2022). Bir çalışmada Alzheimer hastası olan kişilerin bağırsak mikrobiyota profillerine bakıldığında *Bifidobacterium* sayısında düşüş olduğu belirtilmektedir (Cheng ve ark., 2019).

Psikobiyotikler ve Otizm

Nörogelişimsel bozukluk olan OSB, çocuğun başka bireylerle iletişim ve etkileşim kurma yeteneğini olumsuz etkilemektedir. OSB tanısı olan çocukların, mide-bağırsak problemlerinin olduğu ve bağırsak florasındaki disbiyozdan etkilendikleri belirtilmektedir (Yang ve ark., 2018). Hsiao ve arkadaşları (2013) yaptığı bir çalışmada, *B. fragilis*'in OSB ile ilintili davranışların iyileştirilmesinde rol oynayabileceğini göstermektedir.

Wistar sıçanlarında otistik davranışların incelendiği bir çalışmada doğum öncesi 500 mg/kg valproik asit + 22.5 x 10⁹ kob/gün *S. thermophilus* BT01, *B. breve* BB02, *B. animalis* subsp. *lactis* BL03, *B. animalis* subsp. *lactis* BL04, *L. acidophilus* BA05, *L. plantarum* BP06, *L. paracasei* BP07, *L. helveticus* BD08 probiyotik suşları + 100 mg/gün inülin, arabinogalakatan ve β-glukan prebiyotik suşlarının uygulanmasıyla

kombine tedavinin kaygı, sosyal iletişim ve etkileşim parametrelerinde iyileşme sağladığını gösterilmiştir (Adıgüzel, Çiçek, Ünal, Aydın ve Barlak-Keti, 2022).

Psikobiyotikler ve Depresyon

Depresyon dünya çapında yaygın olan bir mental rahatsızlıktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünyada 300 milyondan fazla kişiye depresyon mevcuttur. Aynı zamanda dünyanın %20'sinde majör depresif bozukluk, olumsuz ruh hali, umutsuzluk ve kaygı bozukluğu görülmektedir (Abhari ve Hosseini, 2018). Yapılan çalışmalarda; *L. casei* W56, *L. gasseri* OLL2809, *B. bifidum* W23, *B. longum* R0175, *L. lactis* W19 ve *L. lactis* W58 psikobiyotik suşlarının depresyon üzerinde etkili olduğu görülmektedir (Misra ve Mohanty, 2019b). Probiyotik kullanımının depresyon oluşumunda rol oynayan serotonin, dopamin, nöradrenalin ve GABA gibi ilgili nörotransmitterlerin düzeylerini regüle ettiği ve yükselttiği de görülmüştür. Probiyotiklerin bu özgül mekanizması, özelliği, belirli antidepresanların etkisine benzer şekilde çalıştığını göstermektedir (Johnson ve ark., 2021).

Psikobiyotikler ve Yeme Bozuklukları

Anoreksiya nervoza (AN) hastası 25 kadın katılımcıyla yapılan bir çalışmada AN'li hastaların dışkı profili sağlıklı kadınlarınkiyle karşılaştırıldığında toplam bakteri ve zorunlu anaerob sayısında önemli ölçüde azalmanın olduğu görülmektedir. Bu durum hastaların bağırsaklarında disbiyozisin varlığını göstermektedir (Morita ve ark., 2015). Son araştırmalar, *Enterobacteriaceae*'nin yeme bozukluklarında önemli bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Özellikle *Escherichia coli* türleri, anoreksijenik ve anksiyojenik etkisi olan kazeinolitik peptidaz B (ClpB) geni üretebilme yeteneğine sahiptir ve bunun da yeme bozukluklarının patofizyolojisi üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, ClpB'nin anksiyete ve tokluk sinyalinde rol oynayan α-melanosit uyarıcı hormonu engellediği düşünülmektedir (Borgo ve ark., 2017).

Psikobiyotik Diyet

Psikobiyotik besinler; yoğurt, kefir, boza gibi fermente ürünlerden oluşan (kefir, boza, yoğurt vb.) probiyotikler ile fruktanlar ve oligosakkaritleri içeren prebiyotikleri (muz, elma, kakao vb.) kapsamaktadır (İkiz, Kaymaz ve Adaköy, 2023). Yapılan araştırmalarda fermente yiyecek - içeceklerin ruh halini ve davranış

doğrudan etkilediği ve bağırsak mikrobiyotası aracılığıyla çeşitli nörolojik bozuklukların semptomlarını düzenlediği belirtilmiştir. İnsanlar üzerinde yapılan bir çalışmada probiyotiklerden zengin fermente gıdaların (yoğurt, kefir, kimchi gibi) tüketiminin sosyal kaygı ile ilişkili olup olmadığı değerlendirilmiştir. Sonuç olarak çalışma, daha fazla fermente gıda tüketen kişilerin daha düşük sosyal kaygıya sahip olduğunu göstermektedir. Başka bir çalışmada ise *L. casei* suşu içeren yoğurt tüketiminin, çalışma başlangıcında ruh hali kötü olan kişilerin ruh halini iyileştirdiğini göstermektedir (Del Toro Barbosa ve ark., 2020). Başka bir çalışmada da *L. gasseri* SBT2055 ve *B. longum* SBT2928 olmak üzere iki probiyotik suşu içeren yoğurdun tüketiminin kişilerde yalnızca doğuştan gelen bağışıklığı güçlendirmesi ile değil aynı zamanda stresi azaltarak da sağlık açısından faydalar sağladığı belirtilmektedir (Nishihira, 2014).

Fermente soya fasulyesinin laktik asit bakterisi olan *L. plantarum* C29 ile yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, tüketim sonrasında konsantrasyon ve sözlü hafızanın bileşik puanında bir iyileşme olduğu görülmektedir (Hwang ve ark., 2019). Sağlık Bilimleri öğrencilerinin dâhil edildiği bir çalışmada ise psikobiyotik besinlerden olan probiyotikli süt, yoğurt, elma, fermente yoğurt ve şalgam suyu tüketimi ile kişilerin mutluluk durumları arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır (Kuyumcu ve Yıldız, 2020).

Mikrobiyota profili ve zihinsel sağlığı değerlendirmek için 4 hafta boyunca psikobiyotik diyetin uygulandığı [diyet prebiyotik açıdan zengin sebze ve meyvelerden günde 6-8 porsiyon (elma, muz, soğan, pırasa, lahana vb.), günde 5-8 porsiyon tahıl (yulaf vb.), haftada 3-4 porsiyon kurubaklagil ve günde 2-3 porsiyon fermente besinlerin (lahana turşusu, kefir ve kombucha vb.) dâhil edildiği] bir randomize kontrollü çalışmada psikobiyotik diyet uygulayan katılımcıların stres düzeyinde azalma ve dışkı lipid profilinde değişiklikler gözlemlenmiştir. Dışkı lipid profilindeki değişikliklerin, kişinin yüksek yağlı besin alımındaki azalmalardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu çalışma, psikobiyotik diyet yaklaşımının bireylerin stres düzeylerini etkileyebileceğini göstermektedir (Berding ve ark., 2023).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Son on yılda yapılan araştırmalar probiyotiklerin nöro-inflamasyon ve nörojenez gibi nörolojik

fonksiyon süreçlerinde önemli etkilere sahip olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, bağırsak mikrobiyotasını hedef alarak nörolojik ve psikolojik bozuklukların tedavisinde psikobiyotiklerin kullanım potansiyelini ortaya koymaktadır. Yapılan araştırmalar, psikobiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını hedef alarak anksiyete, depresyon, stres ve bilişsel bozukluklar gibi nörolojik ve psikolojik bozukluklarda olumlu etkiler gösterebileceğini ve bu etkilerin immün sistem mekanizmaları, nörotrofik kimyasalların modülasyonu, HPA düzenlenmesi ve nörotransmitterlerin üretimini etkilemesiyle sağlandığını göstermektedir. Çeşitli klinik çalışmalar üç hafta ile üç ay süreli müdahaleler şeklinde olup; belirli probiyotik suşlarının depresyon, stres, anksiyete ve otizm gibi nörolojik fonksiyon bozukluklarında semptomları iyileştirebildiğini göstermektedir. Bu bulgular psikobiyotiklerin nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların tedavisinde önemli bir potansiyele sahip olabileceğine işaret etmektedir.

Ancak psikobiyotiklerin etkinliği ve klinik kullanımı hakkında daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Psikobiyotiklerin etki mekanizmaları ve sağlık üzerindeki potansiyel etkileri henüz tam olarak tanımlanmamış ve açıklanmamıştır. Mevcut araştırmaların çoğu kemirgen modelleri üzerinde yapılmış olup insanlar üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Ayrıca psikobiyotiklerin uzun süreli etkileri ve güvenilirliği hakkında daha fazla bilgi edinmek için daha titiz klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Gelecekte yapılacak araştırmalar psikobiyotiklerin spesifik türleri, dozları ve uygulama yöntemleri hakkında daha açık ve net bilgiler sağlayarak bu mikroorganizmaların tedaviye yönelik uygulamalarının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilecektir.

Yazar Katkısı / Author Contributions

Fikir/Kavram: E.A., Z.B.K.A.; Tasarım: E.A., Z.B.K.A.; Denetleme/Danışmanlık: Z.B.K.A.; Analiz ve/veya Yorum: E.A., Z.B.K.A.; Kaynak Taraması: E.A., Z.B.K.A.; Makalenin Yazımı: E.A.; Eleştirel İnceleme: E.A., Z.B.K.A.

Hakem Değerlendirmesi / Peer-review

Dış bağımsız

Çıkar Çatışması / Conflict of Interest

Yazarlar araştırmanın yürütülmesinde herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek / Financial Disclosure

Yazarlar araştırmanın yürütülmesi sürecinde bir finansal destek almadıklarını beyan etmiştir.

KAYNAKLAR

- Abhari, K., Hosseini, H. (2018). Psychobiotics: next generation treatment for mental disorders. *Journal of Clinical Nutrition and Dietetics*, 4(1), 1. doi: 10.4172/2472-1921.100063
- Adıgüzel, E., Çiçek, B., Ünal, G., Aydın, M. F., Barlak-Keti, D. (2022). Probiotics and prebiotics alleviate behavioral deficits, inflammatory response, and gut dysbiosis in prenatal VPA-induced rodent model of autism. *Physiology & behavior*, 256, 113961.
- Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., ... Salami, M. (2016). Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 256. doi: 10.3389/fnagi.2016.00256
- Alonazi, M., Ben Bacha, A., Al Suhaibani, A., Almnaizel, A. T., Aloudah, H. S., El-Ansary, A. (2022). Psychobiotics improve propionic acid-induced neuroinflammation in juvenile rats, rodent model of autism. *Translational Neuroscience*, 13(1), 292-300.
- Sağlık Bakanlığı, T. S. (2019). *Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA) 2019*. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı.
- Berding, K., Bastiaanssen, T. F., Moloney, G. M., Boscaini, S., Strain, C. R., Anesi, A., ... Cryan, J. F. (2023). Feed your microbes to deal with stress: A psychobiotic diet impacts microbial stability and perceived stress in a healthy adult population. *Molecular Psychiatry*, 28(2), 601-610. doi: 10.1038/s41380-022-01817-y
- Berding, K., Bastiaanssen, T. F., Moloney, G. M., Clarke, G., Dinan, T. G., Cryan, J. F. (2024). Adherence to a psychobiotic diet stabilizes the microbiome and reduces perceived stress: plenty of food for thought. *Molecular Psychiatry*, 1-2. doi: 10.1038/s41380-024-02674-7
- Bermudez-Brito, M., Plaza-Díaz, J., Muñoz-Quezada, S., Gómez-Llorente, C., Gil, A. (2012). Probiotic mechanisms of action. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61(2), 160-174. doi: 10.1159/000342079
- Bleibel, L., Dziomba, S., Waleron, K. F., Kowalczyk, E., Karbownik, M. S. (2023). Deciphering psychobiotics' mechanism of action: bacterial extracellular vesicles in the spotlight. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1211447. doi: 10.3389/fmicb.2023.1211447
- Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Frontiers in neuroscience*, 12, 336468. doi:10.3389/fnins.2018.00049
- Borgo, F., Riva, A., Benetti, A., Casiraghi, M. C., Bertelli, S., Garbossa, S., ... Borghi, E. (2017). Microbiota in anorexia nervosa: the triangle between bacterial species, metabolites and psychological tests. *PloS One*, 12(6), e0179739. doi: 10.1371/journal.pone.0179739
- Burnet, P. W., Cowen, P. J. (2013). Psychobiotics highlight the pathways to happiness. *Biological Psychiatry*, 74(10), 708-709. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.08.002
- Casertano, M., Fogliano, V., Ercolini, D. (2022). Psychobiotics, gut microbiota and fermented foods can help preserving mental health. *Food Research International*, 152, 110892. doi: 10.1016/j.foodres.2021.110892
- 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.
- Cheng, Y., Liu, J., Ling, Z. (2022). Short-chain fatty acids-producing probiotics: A novel source of psychobiotics. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 62(28), 7929-7959. doi: 10.1080/10408398.2021.1920884
- Choudhary, S., Shanu, K., Devi, S. (2023). Psychobiotics as an Emerging Category of Probiotic Products. In *Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics: Human Microbiome and Human Health* (pp. 361-391). Singapore: Springer Nature Singapore. doi: 10.1007/978-981-99-1463-0_19
- Cremon, C., Barbaro, M. R., Ventura, M., Barbara, G. (2018). Pre-and probiotic overview. *Current Opinion in Pharmacology*, 43, 87-92. doi: 10.1016/j.coph.2018.08.010
- Cryan, J. F., O'Riordan, K. J., Cowan, C. S., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F., Boehme, M., ... Dinan, T. G. (2019). The microbiota-gut-brain axis. *Physiological Reviews*, 99, 1877-2013. doi: 10.1152/physrev.00018.2018
- Dai, L., Gu, Y., Xu, J., Guo, J., Jiang, K., Zhou, X., Xu, Y. (2022). Toward green production of xylooligosaccharides and glucose from sorghum straw biowaste by sequential acidic and enzymatic hydrolysis. *Industrial Crops and Products*, 179, 114662. doi: 10.1016/j.indcrop.2022.114662
- Dao, V. H., Hoang, L. B., Trinh, T. O., Tran, T. T. T., Dao, V. L. (2021). Psychobiotics for patients with chronic gastrointestinal disorders having

- anxiety or depression symptoms. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 1395-1402. doi: 10.2147/JMDH.S312316
- Das, T. K., Pradhan, S., Chakrabarti, S., Mondal, K. C., Ghosh, K. (2022). Current status of probiotic and related health benefits. *Applied Food Research*, 2(2), 100185. doi: 10.1016/j.afres.2022.100185
- De Oliveira, F. L., Salgaço, M. K., de Oliveira, M. T., Mesa, V., Sartoratto, A., Peregrino, A. M., ... Sivieri, K. (2023). Exploring the potential of lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175 as promising Psychobiotics using SHIME. *Nutrients*, 15(6), 1521. doi: 10.3390/nu15061521
- Del Toro-Barbosa, M., Hurtado-Romero, A., Garcia-Amezquita, L. E., García-Cayuela, T. (2020). Psychobiotics: mechanisms of action, evaluation methods and effectiveness in applications with food products. *Nutrients*, 12(12), 3896. doi: 10.3390/nu12123896
- Dhyani, P., Goyal, C., Dhull, S. B., Chauhan, A. K., Singh Saharan, B., Harshita, ... Goksen, G. (2023). Psychobiotics for Mitigation of Neuro-Degenerative Diseases: Recent Advancements. *Molecular Nutrition Food Research*, 68(13), 2300461. doi: 10.1002/mnfr.202300461
- Dinan, T. G., Stanton, C., Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry*, 74(10), 720-726. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001
- Ducrotte, P., Sawant, P., Jayanthi, V. (2012). Clinical trial: Lactobacillus plantarum 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 18(30), 4012. doi: 10.3748/wjg.v18.i30.4012
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 2010; 8(10):1763. [18 pp.]. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1763"10.2903/j.efsa.2010.1763
- FAO/WHO (2002). Guidelines for the Evaluation Of Probiotics in Food. Paris: FAO, 1–11.
- Fang, H., Yao, T., Li, W., Pan, N., Xu, H., Zhao, Q., ... Wang, J. (2023). Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for chronic insomnia in adults: a real world study. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1299816. doi: 10.3389/fmicb.2023.1299816
- Fichna, J., & Storr, M. A. (2012). Brain-gut interactions in IBS. *Frontiers in pharmacology*, 3, 127. doi: 10.3389/fphar.2012.00127
- Gasbarrini, G., Bonvicini, F., Gramenzi, A. (2016). Probiotics history. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50, S116-S119. doi: 10.1097/MCG.0000000000000697
- Gazete, R. (2017). Türk Gıda Kodeksi Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliği. *Resmi Gazete*, (29960).
- Grimaldi, R., Gibson, G. R., Vulevic, J., Giallourou, N., Castro-Mejía, J. L., Hansen, L. H., ... and Costabile, A. (2018). A prebiotic intervention study in children with autism spectrum disorders (ASDs). *Microbiome*, 6, 1-13. doi: 10.1186/s40168-018-0523-3
- Guidetti, C., Salvini, E., Viri, M., Deidda, F., Amoruso, A., Visciglia, A., ... Caucino, A. C. (2022). Randomized double-blind crossover study for evaluating a probiotic mixture on gastrointestinal and behavioral symptoms of autistic children. *Journal of Clinical Medicine*, 11(18), 5263. doi: 10.3390/jcm11185263
- Gwóździk, W., Helisz, P., Grajek, M., Krupa-Kotara, K. (2023). Psychobiotics as an intervention in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Applied Microbiology*, 3(2), 465-475. doi: 10.3390/applmicrobiol3020032
- Heidarzadeh-Rad, N., Gökmen-Özel, H., Kazemi, A., Almasi, N., Djafarian, K. (2020). Effects of a psychobiotic supplement on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressive patients: a post hoc analysis of a randomized clinical trial. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 26(4), 486. doi: 10.5056/jnm20079
- Hsiao, E. Y., McBride, S. W., Hsien, S., Sharon, G., Hyde, E. R., McCue, T., ... Mazmanian, S. K. (2013). Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155(7), 1451-1463. doi: 10.1016/j.cell.2013.11.024
- Hwang, Y. H., Park, S., Paik, J. W., Chae, S. W., Kim, D. H., Jeong, D. G., ... Chung, Y. C. (2019). Efficacy and safety of Lactobacillus plantarum C29-fermented soybean (DW2009) in individuals with mild cognitive impairment: A 12-week, multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrients*, 11(2), 305. doi: 10.3390/nu11020305
- İkiz, K., Kaymaz, K., Adaköy, A. (2023). Bağırsaktan Beyine: Mod Değiştiren Nootropikler. *Sempozyum Onursal Başkanları*, 77.
- Johnson, D., Thuraiasingam, S., Letchumanan, V., Chan, K. G., & Lee, L. H. (2021). Exploring the role and potential of probiotics in the field of

- mental health: major depressive disorder. *Nutrients*, 13(5), 1728. doi:10.3390/nu13051728
- Jarosz, Ł. S., Socała, K., Michalak, K., Wiater, A., Ciszewski, A., Majewska, M., ... Wlaź, P. (2024). The effect of psychoactive bacteria, *Bifidobacterium longum* Rosell®-175 and *Lactobacillus rhamnosus* JB-1, on brain proteome profiles in mice. *Psychopharmacology*, 241(5), 925-945. doi: 10.1007/s00213-023-06519-z
- Kahraman, M., Karahan, A. G. (2018). Probiyotiklerin tümör baskılayıcı etkileri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 75(4), 421-442. doi: 10.5505/TurkHijyen.2018.15428
- Khalili, L., Alipour, B., Asghari Jafarabadi, M., Hassanililou, T., Mesgari Abbasi, M., Faraji, I. (2019). Probiotic assisted weight management as a main factor for glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetology & metabolic syndrome*, 11, 1-9. doi: 10.1186/s13098-019-0400-7
- Kocsis, T., Molnár, B., Németh, D., Hegyi, P., Szakács, Z., Bálint, A., ... Solymar, M. (2020). Probiotics have beneficial metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Scientific Reports*, 10(1), 11787. doi: 10.1038/s41598-020-68440-1
- Kong, X. J., Liu, J., Liu, K., Koh, M., Sherman, H., Liu, S., ... Song, Y. (2021). Probiotic and oxytocin combination therapy in patients with autism spectrum disorder: a randomized, double-blinded, placebo-controlled pilot trial. *Nutrients*, 13(5), 1552. doi: 10.3390/nu13051552
- Kuyumcu, A., Yıldız, M. (2020). Sağlık bilimleri fakültesi öğrencilerinin psikobiyotik özellik gösteren besinlerin tüketim durumları ile mutluluk düzeyleri arasındaki ilişki. *Namık Kemal Tıp Dergisi*, 8(2), 212-218. doi: 10.37696/nkmj.688156
- Lambert, K., Rinninella, E., Biruete, A., Sumida, K., Stanford, J., Raoul, P., ... Mafra, D. (2023). Targeting the gut microbiota in kidney disease: The future in renal nutrition and metabolism. *Journal of Renal Nutrition*, doi: 10.1053/j.jrn.2022.12.004
- Liu, T. (2024). Prebiotics vs. Probiotics: Understanding the Key Differences, *Nutritional Supplements Directory*.
- Magalhães-Guedes, K. T. (2022). Psychobiotic therapy: method to reinforce the immune system. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 20(1), 17. doi: 10.9758/cpn.2022.20.1.17
- Majeed, M., Nagabhushanam, K., Arumugam, S., Majeed, S., Ali, F. (2018). *Bacillus coagulans* MTCC 5856 for the management of major depression with irritable bowel syndrome: a randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre, pilot clinical study. *Food Nutrition Research*, 62. doi: 10.29219/fnr.v62.1218
- Mazziotta, C., Tognon, M., Martini, F., Torreggiani, E., Rotondo, J. C. (2023). Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. *Cells*, 12(1), 184. doi: 10.3390/cells12010184
- Mensi, M. M., Rogantini, C., Marchesi, M., Borgatti, R., Chiappedi, M. (2021). *Lactobacillus plantarum* PS128 and other probiotics in children and adolescents with autism spectrum disorder: a real-world experience. *Nutrients*, 13(6), 2036. doi: 10.3390/nu13062036
- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejd, A., ... Cazaubiel, J. M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, 105(5), 755-764. doi: 10.1017/S0007114510004319
- Misra, S., Mohanty, D. (2019). Psychobiotics: a new approach for treating mental illness?. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(8), 1230-1236. doi: 10.1080/10408398.2017.1399860
- Morales-Torres, R., Carrasco-Gubernatis, C., Grasso-Cladera, A., Cosmelli, D., Parada, F. J., Palacios-García, I. (2023). Psychobiotic effects on anxiety are modulated by lifestyle behaviors: A randomized placebo-controlled trial on healthy adults. *Nutrients*, 15(7), 1706. doi: 10.3390/nu15071706
- Morita, C., Tsuji, H., Hata, T., Gondo, M., Takakura, S., Kawai, K., ... Sudo, N. (2015). Gut dysbiosis in patients with anorexia nervosa. *PloS one*, 10(12), e0145274. doi: 10.1371/journal.pone.0145274
- Nguyen, M., Ferge, K. K., Vaughn, A. R., Burney, W., Teng, L. H., Pan, A., ... Sivamani, R. K. (2020). Probiotic supplementation and food intake and knowledge among patients and consumers. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 12, 824-833. doi: 10.1007/s12602-019-09602-0
- Nimgampalle, M., Kuna, Y. (2017). Anti-Alzheimer properties of probiotic, *Lactobacillus plantarum* MTCC 1325 in Alzheimer's disease induced albino rats. *Journal of clinical and diagnostic research: Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(8), KC01. doi: 10.7860/JCDR/2017/26106.10428

- Nishihira, J., Kagami-Katsuyama, H., Tanaka, A., Nishimura, M., Kobayashi, T., Kawasaki, Y. (2014). Elevation of natural killer cell activity and alleviation of mental stress by the consumption of yogurt containing *Lactobacillus gasseri* SBT2055 and *Bifidobacterium longum* SBT2928 in a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Functional Foods*, 11, 261-268. doi: 10.1016/j.jff.2014.09.002
- Oleskin, A. V., Shenderov, S. A. (2020). Probiotics, psychobiotics, and metabiotics: problems and prospects. *Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation*, 2(3), 233-243. doi: 10.36425/rehab25811
- Oroojzadeh, P., Bostanabad, S. Y., Lotfi, H. (2022). Psychobiotics: the influence of gut microbiota on the gut-brain axis in neurological disorders. *Journal of Molecular Neuroscience*, 72(9), 1952-1964. doi: 10.1007/s12031-022-02053-3
- Reid, G. (2016). Probiotics: definition, scope and mechanisms of action. *Best Practice Research Clinical Gastroenterology*, 30(1), 17-25. doi: 10.1016/j.bpg.2015.12.001
- Ritchie, G., Strodl, E., Parham, S., Bambling, M., Cramb, S., & Vitetta, L. (2023). An exploratory study of the gut microbiota in major depression with anxious distress. *Journal of Affective Disorders*, 320, 595-604.
- Sanders, M. E., Merenstein, D., Merrifield, C. A., Hutkins, R. (2018). Probiotics for human use. *Nutrition Bulletin*, 43(3), 212-225. doi: 10.1111/nbu.12334
- Selhub, E. M., Logan, A. C., Bested, A. C. (2014). Fermented foods, microbiota, and mental health: ancient practice meets nutritional psychiatry. *Journal of Physiological Anthropology*, 33, 1-12. doi: 10.1186/1880-6805-33-2
- Sharma, R., Gupta, D., Mehrotra, R., Mago, P. (2021). Psychobiotics: The next-generation probiotics for the brain. *Current Microbiology*, 78, 449-463. doi: 10.1007/s00284-020-02289-5
- Skowron, K., Budzyńska, A., Wiktorczyk-Kapischke, N., Chomacka, K., Grudlewska-Buda, K., Wilk, M., ... Gospodarek-Komkowska, E. (2022). The Role of Psychobiotics in Supporting the Treatment of Disturbances in the Functioning of the Nervous System—A Systematic Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14), 7820. doi: 10.3390/ijms23147820
- Snigdha Misra, S. M., Debapriya Mohanty, D. M. (2019). Psychobiotics: a new approach for treating mental illness?, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59, 1230-1236. doi: 10.1080/10408398.2017.1399860
- Şahin, A. N. (2017, Aralık). *Yetişkin bireylerde psikobiyotik özellik gösteren probiyotik besinlerin tüketimi ve mental sağlık arasındaki ilişkinin incelenmesi*, (Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi), Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- Taşdemir, A. (2017). Probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler. *Sağlık Akademisi Kastamonu*, 2(1), 71-88. doi: 10.25279/sak.300045
- Venkataraman, R., Madempudi, R. S., Neelamraju, J., Ahire, J. J., Vinay, H. R., Lal, A., ... Stephen, S. (2021). Effect of multi-strain probiotic formulation on students facing examination stress: a double-blind, placebo-controlled study. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 13(1), 12-18. doi: 10.1007/s12602-020-09681-4
- Vinot, N., 2023. Probiotics regulation in Europe: when lack of harmonization undermines both consumers and the industry. *Microbiome post*. <https://microbiomepost.com/probiotics-regulation-in-europe-when-lack-of-harmonization-undermines-both-consumers-and-the-industry/>
- Wang, H. C., Lau, C. I., Lin, C. C., Chang, A., & Kao, C. H. (2016). Group A streptococcal infections are associated with increased risk of pediatric neuropsychiatric disorders: a Taiwanese population-based cohort study. *The Journal of clinical psychiatry*, 77(7), 20070.
- Wang, L. J., Yang, C. Y., Kuo, H. C., Chou, W. J., Tsai, C. S., Lee, S. Y. (2022). Effect of *Bifidobacterium bifidum* on clinical characteristics and gut microbiota in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Personalized Medicine*, 12(2), 227. doi: 10.3390/jpm12020227
- World Health Organization. (2022). Mental disorder: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>. 2022. Accessed Nov, 25.
- Yang, R., Zhao, X., Wu, W., Shi, J. (2021). Potential of probiotics for use as functional foods in patients with non-infectious gastric ulcer. *Trends in Food Science Technology*, 111, 463-474. doi: 10.1016/j.tifs.2021.02.070
- Yang, Y., Tian, J., Yang, B. (2018). Targeting gut microbiome: A novel and potential therapy for autism. *Life Sciences*, 194, 111-119. doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.027
- You, S., Ma, Y., Yan, B., Pei, W., Wu, Q., Ding, C., Huang, C. (2022). The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: A review. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1000517 doi: 10.3389/fnut.2022.1000517

- Zendeboodi, F., Khorshidian, N., Mortazavian, A. M., & da Cruz, A. G. (2020). Probiotic: conceptualization from a new approach. *Current Opinion in Food Science*, 32, 103-123.
- Zielińska, D., Karbowiak, M., & Brzezicka, A. (2022). The Role of Psychobiotics to Ensure Mental Health during the COVID-19 Pandemic—A Current State of Knowledge. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(17), 11022. doi:10.3390/ijerph191711022
- Zhu, R., Fang, Y., Li, H., Liu, Y., Wei, J., Zhang, S., ... Chen, T. (2023). Psychobiotic *Lactobacillus plantarum* JYLP-326 relieves anxiety, depression, and insomnia symptoms in test anxious college via modulating the gut microbiota and its metabolism. *Frontiers in Immunology*, 14, 1158137. doi: 10.3389/fimmu.2023.1158137
- Zhu, X., Han, Y., Du, J., Liu, R., Jin, K., Yi, W. (2017). Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*, 8(32), 53829. doi: 10.18632/oncotarget.17754