

Probiyotik ve Prebiyotiklerin Bağırsak-Beyin Aksına Etkisi

Merve Özer¹ , Gonca Özyurt² , Şebnem Tellioglu Harsa¹  

¹İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Gülbahçe, Urla, İzmir

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İzmir

Geliş Tarihi (Received): 30.04.2018, Kabul Tarihi (Accepted): 07.03.2019

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): sebnemharsa@iyte.edu.tr (Ş.T. Harsa)

☎ 0 232 750 62 91 📠 0 232 750 61 96

ÖZ

Tüm dünyada değişen beslenme dinamikleri ile insanlar, sağlıklı yaşamı destekleyecek fonksiyonel besinler tüketmeye yönelmektedir. Günümüz yaşam koşullarında yaşanan stres düzeyi ve duyu değişimleri gibi psikolojik belirtilerin bağırsak mikrobiyotasını olumsuz yönde etkilemektedir. Bireylerde görülen nöropsikiyatrik bozukluklar, gama-amino bütirik asit vb. nörotransmitterlerin salınımındaki değişimlerde rol oynarken, fonksiyonel gıda bileşenleri terapötik ürün olarak bu nöropsikiyatrik bozukluklar üzerinde etkili olabilmektedir. Derlemenin amacı, prebiyotik ve probiyotiklerin ve bunları içeren fonksiyonel gıdaların mikrobiyota sağlığı, dolayısıyla bağırsak-beyin aksı üzerindeki olumlu katkılarının incelenmesidir. Probiyotik ve prebiyotik tanımı, sentezledikleri nörotransmitterler, nöropsikolojik sağlık üzerindeki etkileri, bağırsaklardaki metabolik bozuklukların nöropsikiyatrik rahatsızlıkların meydana gelmesindeki rolü, bağırsak-beyin ekseninin bu mekanizmadaki önemi bilimsel araştırmalar ve güncel literatür ışığında sunulmaktadır, bu disiplinlerarası alanda gıda biyobilimlerinin katkısının ve öneminin altı çizilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psikobiyotik, Fonksiyonel Gıda, Beslenme, Nöropsikiyatrik bozukluklar, Nörotransmitter

Effect of Probiotics and Prebiotics on Gut-Brain Axis

ABSTRACT

People have been started to consume functional foods that promote health with changing nutritional dynamics all over the world. Psychological signs such as level of daily stress and emotional changes affect the microbiota negatively. Neuropsychiatric disorders cause irregular release of neurotransmitters like gamma-aminobutyric acid; therefore, functional food ingredients can be used as therapeutic agents. The purpose of this study is to review the positive impacts of prebiotics, and probiotics, and functional foods containing these ingredients on the gut-brain axis through the health of microbiota. The definition of probiotics and prebiotics and their neurotransmitters secreted, the effects on neuropsychological health, the role of intestinal metabolic disorders in the formation of neuropsychiatric diseases, the importance of gut-brain axis on this mechanism are presented in the light of scientific researches and current literature. In this study, the contribution of food biosciences into this interdisciplinary area is highlighted.

Keywords: Psychobiotics, Functional foods, Nutrition, Neuropsychiatric disorders, Neurotransmitter

GİRİŞ

Birçok ülkede benzer yöntemler kullanılarak yapılan araştırmalar sonucunda, psikiyatrik bozuklukların toplumda oldukça yaygın olarak görüldüğü ortaya

konulmuştur. Bir yıl süreyle 17 ülkede gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda, psikiyatrik bozuklukların bu ülkelerdeki nüfusun %4.5-26'sında rastlandığı tespit edilmiştir. Ülkemizde ise 12 aylık Türkiye Ruh Sağlığı Profili' adlı çalışmada bu oran %17.2 olarak

bulunmuştur. Bu sonuç, toplumdaki altı kişiden birinde, psikiyatrik bozukluk tanısının konulabileceğini göstermektedir [1]. Bu hastalıklar bireylerin günlük yaşamda okul, iş ve sosyal ilişkilerini önemli şekilde etkilemektedir. Genellikle, psikiyatrik bozukluklar için, nörotransmitterlere etki ederek aktivitesini regüle edebilecek farmakolojik tedavi uygulanmaktadır. Ancak bu tedavi sürecinde baş ağrısı, mide bulantısı, cinsel işlev bozukluğu ve heyecan gibi yan etkileri üretebilmektedir [2]. Son on yılda yapılan nörogastroenteroloji alanındaki araştırmalar "bağırsak-beyin eksenini" olarak adlandırılan, gastrointestinal (GI) sistem ve merkezi sinir sistemleri arasında bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu iletişim ağı enterik sinir sistemi, otonom sinir sistemi, nöroendokrin sistemi ve bağırsıklık sistemi aracılığı ile gerçekleşir [3]. Psikiyatrik bozukluklar, merkezi sinir sistemine etkisinden dolayı gastrointestinal mikrobiyomdaki değişiklikler ile ilişkilendirilmektedir [4, 5]. Bu da yeni psikotrop tedavileri için potansiyel bir hedef haline getirilmiştir. Ayrıca GI bozukluklar ve psikiyatrik bozukluklar eş zamanlı ortaya çıkabilecek hastalıklar olarak belirtilmiştir [6]. Mikrobiyom, 100 trilyon mikroorganizma içeren karmaşık bir mikrobiyal ekosistemde bağırsak sisteminde etkilidir [7]. Bireylerin bağırsak mikrobiyotası; doğum şekli, genetik yatkınlık, yaş, fiziksel aktivite, çevresel faktörler, stres, enfeksiyon, diğer hastalıklar ve antibiyotik kullanımına bağlı olarak etkilenir [8, 13]. Beslenmenin de psikiyatrik bozukluklar üzerine etkisi olduğu düşünülmektedir. Beyin yapısı ve işlevi; mineraller, vitaminler, yağlar ve amino asitleri besinlerinin alımına bağlıdır [14]. Balık, meyve ve bakliyat gibi besinler tüketilmesiyle gerçekleştirilen bilimsel çalışmalar sonucunda, beslenme ve nörolojik sistem sağlığı arasında ilişkili olduğu ortaya konmuştur [15, 16]. Ayrıca başka bir araştırma konusu ise probiyotiklerin bağırsak-beyin eksenine olumlu etkisinin olduğunu göstermiştir. Probiyotiklerin GI bozukluğu üzerinde tıbbi etkisi olduğu bilinmektedir [17]. Ancak, bağırsak-beyin ekseninin ilişkisi ortaya çıktıktan sonra probiyotiklerin bu eksene ve merkezi sinir sistemine etkisi ile nörotransmitter aktivitesini değiştirerek anksiyete üzerine olumlu etkisi olduğu çalışmalarca desteklenmiştir (Tablo1) [18]. Derleme çalışması, probiyotik ve prebiyotiklerin ve bu fonksiyonel bileşenlerin kullanılmasıyla üretilen fonksiyonel gıdaların önemi ile mikrobiyota-bağırsak beyin eksenini ve nöropsikiyatrik hastalıklar üzerindeki etkisinin incelenmesini amaçlamaktadır.

PROBİYOTİKLER

Son yıllarda tüketiciler daha sağlıklı besinler tüketmeye önem verdikleri için fonksiyonel besinler tüketmeye tercih etmektedirler. Buna bağlı olarak son yıllarda probiyotiklere olan ilgi tüm dünyada artmıştır [19]. Probiyotik özellik gösteren bazı mikroorganizmaların yoğurt, peynir, kefir, boza vb geleneksel gıdalardaki varlığı bilinmekte olup, binlerce yıldır insanlar tarafından bu fermente besinlerle birlikte tüketilmektedir [20- 22]. Probiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütüne (FAO) göre, vücuda yeteri kadar alındığında konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar olarak

tanımlanmaktadır [23]. Probiyotikli ürünlerin tüketiminin, sağlığın korunması, bağırsak ve vücut sağlığının güçlendirilmesi ve diğer hastalıklarla mücadelede yararlı etkileri vardır ve bu bakterilerin insan sağlığına yararları da uzun süredir bilinmektedir. Bu yararlarının en önemlileri gastrointestinal sistemin düzenlenmesi yönündedir. Fakat bunun yanı sıra daha birçok hastalığın önlenmesi ve iyileşmesine de katkıları vardır. Örneğin; probiyotiklerin, hiperkolesteroleminin önlenmesi, kolon/mesane kanserine karşı koruma, osteoporozun önlenmesi, ishalden korunma, kabızlığın hafifletilmesi ve ürogenital enfeksiyonun önlenmesi gibi tedavi edici (terapötik uygulamalar) özelliklerinin yanı sıra, bağırsıklık sistemini geliştirdiği, normal bağırsak mikroflorasını patojenlere karşı koruduğu ve kan basıncını azalttığı gibi yararlarının da bulunduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir [22, 24, 25]. İnsan sağlığı üzerine, tüm bu yararlı etkileri ve tedavi edici özelliklerinden dolayı probiyotik bakteri içeren fonksiyonel ürünlere ilgi giderek artmıştır. Bu nedenle yeni birçok probiyotikli ürün piyasada yer almaya devam etmektedir [19]. Bu ürünlerin başında ise yoğurt, dondurma, süt tozu, çeşitli peynirler, soğuk sütlü tatlılar gibi birçok süt ve süt ürünü gelmektedir [26].

Ticari olarak potansiyeli olabilecek probiyotik bakterilerinin gıdalarda kullanılması ve suş seçimleri yeni ürünlerin oluşturulması ve var olan ürünlerin ise fonksiyonelliğinin artırılmasında önemlidir. Bu kriterler göz önüne alındığında *Bifidobacterium* sp. ve *Lactobacillus* sp. türlerinin insan bağırsağında baskın olarak görülmelerinden ve GRAS (genellikle güvenilir kabul edilen) listesinde yer almalarından dolayı yaygın olarak kullanılmaktadırlar [23, 25]. Bu probiyotik türleri ek olarak *Saccharomyces* sp., *Enterococcus* sp., *Propionibacterium* sp. ve *Lactococcus* sp. türleri de sağlık üzerine olumlu etkileri olduğu için ticari olarak daha az yaygın kullanılmaktadırlar [27]. Yapılan bilimsel çalışmalarda probiyotik içeren gıdaların probiyotik miktarlarının tüketim anında minimum 10^6 - 10^7 kob/mL olması bildirilmektedir [28]. Bireylerde probiyotik bakterilerin etkisini görmek için ise sindirilen minimum probiyotik mikroorganizma miktarı 10^8 - 10^9 kob/mL olması istenmektedir [29]. 10^9 kob/mL probiyotik bakterinin sindirim sistemine geçmesi için günde 100 gram probiyotikli ürün veya ürünlerin tüketilmesi tavsiye edilmektedir [25]. Çakır'ın [30] yaptığı çalışmada insan sağlığına etki etmesi için probiyotik bakterilerin gıda üretim hattı boyunca, depolama ve raf ömrü süresince canlı kalabilmesi gerektiğini belirtmiştir. Ayrıca tüketildikten sonra sindirim sisteminde canlı kalabilmesi ve bu canlılığı tüm sistemde sürdürebilmesi de sağlık ve fonksiyonelliği açısından diğer önemli husustur. Bu nedenle; düşük pH değerlerine dayanıklılık, gastrik sıvı, safra, pankreas, bağırsak ve bağırsak sıvılarına karşı dirençli olmaları gerekmektedir [31].

PREBİYOTİKLER

Prebiyotikler, mikrobiyotadaki bazı mikroorganizmaları çoğaltmasını ve seçici olarak aktivasyonunu sağlayarak konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyebilen oligosakkarit yapısında sindirilmeyen gıda bileşenleridir [32]. Pankreas enzimlerine ve mide asidine karşı

direncinden dolayı prebiyotik olarak inulin, fruktooligosakkarit (FOS) ve galaktooligosakkarit (GOS) yaygın olarak kullanılmaktadırlar [33]. İnsanların sindirim sisteminde prebiyotiği parçalayan sindirim enzimleri bulunmadığından ve bu bileşiklerin tamamı sindirilemediğinden dolayı emilimle kana karışamazlar. Fakat, bağırsakta probiyotik bakterilerin yardımıyla fermantasyona uğradıktan sonra enerji verirler ve bu kompleks karbonhidratlar kolonda metabolize edilip kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üretirler [34]. Kısa zincirli yağ asitlerinin sindirimi yavaşlattığı, kan şekeri seviyesini dengede tuttuğu bilinmektedir [35]. Prebiyotikler ayrıca obezite, diyabet çeşitli metabolik rahatsızlıkların önlenmesinde ve tedavisinde son yıllarda oldukça yaygın olarak kullanılmaktadırlar [36, 37]. GOS ve FOS'ların alımı gastrointestinal sistemde pozitif metabolik etkisi bulunan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi probiyotik türlerinin oranını arttırmaktadır [38]. Bu olumlu özellikleri nedeniyle gıda sanayinde çok yaygın bir kullanım alanına sahiptirler [39].

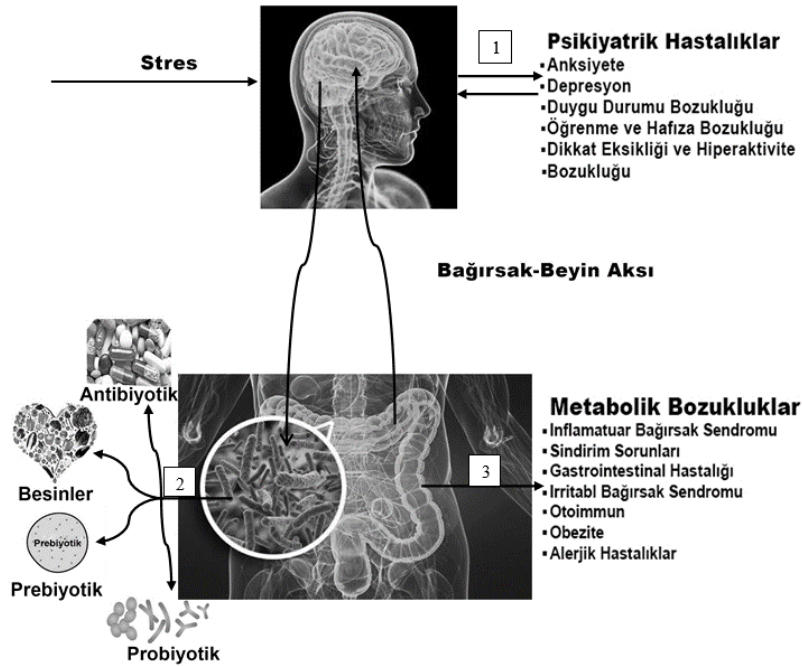
NÖROPSİKİYATRİK HASTALIKLAR

Probiyotikler ve prebiyotikler bağırsak mukoza salgısını artırırken, enteroendokrin hücreleri ile etkileşen kolesistokini (CCK), peptid tirozin tirozin (PYY) ve glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) gibi bağırsak hormonlarının salınmasını sağlayan SCFA'ların üretimini de artırır [40]. Bu sebeple nöropsikiyatrik bozuklukların

irritabl bağırsak sendromuyla (IBS) ilişkisi olabilir [41]. Bu çalışmalar son yıllarda bağırsak mikrobiyotasının beyin-bağırsak eksenini ve davranışlar üzerine olan etkileri açısından ilgi odağı olmuştur [42].

Probiyotik, prebiyotik, diyet ürünleri ve çeşitli yararlı besinlerin tüketilmesiyle mikrobiyotaya olumlu şekilde etkilenirken strese maruz kalındığında, antibiyotik gibi çeşitli ilaçların kullanılmasıyla birlikte mikrobiyotaya olumsuz etkilenmektedir. Bağırsak mikrobiyotaya dengesinin bozulması patojenlerin sebep olduğu GI hastalıklar olan; irritabl bağırsak sendromu (IBS) ve inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) vb metabolik bozukluklar meydana gelmektedir [43, 44]. Bağırsak mikrobiyotasının bozulması ve bağırsak- beyin ekseninin olumsuz etkilenmesiyle, çeşitli psikiyatrik bozuklukların ortaya çıktığı gözlenmiştir [45]. Şekil 1'de mikrobiyotaya-beyin arasındaki ilişki ve mikrobiyotaya üzerinde etkili dış etkenler görülmektedir.

Şekil 1'de görüldüğü üzere, "Stres" bağırsak mikrobiyotasının dengesini bozarak metabolik bozukluklara neden olmaktadır. Stresin, bağırsak-beyin eksenindeki bu etkisi dış etmenlere bağlı olarak değişmektedir. Bu dış etmenler, örneğin antibiyotikler, bağırsak- beyin aksına etki ederek hem 1 numaradaki gibi psikiyatrik hastalıkların, hem de 3 numaradaki metabolik bozukluklara yol açmasıyla çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına sebebiyet vermektedir.



Şekil 1. Bağırsak ve/veya beyin aksına bağlı meydana gelen psikiyatrik ve metabolik hastalıklar

Yapılan araştırmalarda probiyotiklerin ve prebiyotiklerin insan vücudu için çeşitli yararlı etkileri ortaya konmuştur. Hatta ticari ürünlerde probiyotik ve prebiyotiğin bir arada kullanılmasıyla elde edilen simbiyotik fonksiyonel gıdaların; bağırsak sağlığını destekleyici, hastalıkları önleyici ve tedaviye yardımcı oldukları, yapılan bilimsel çalışmalarda kanıtlanmıştır [31]. Bu bakterilerin bağırsak

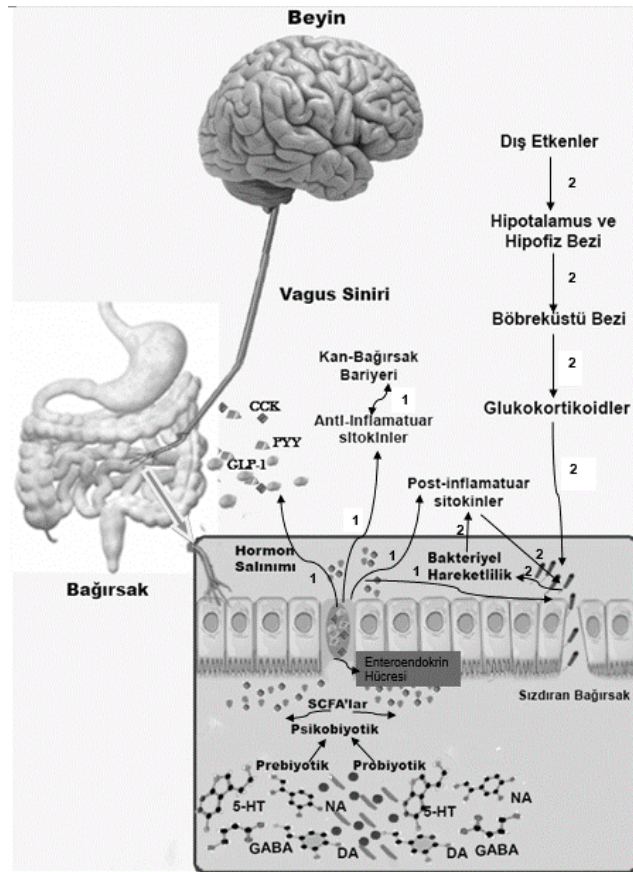
sistemini güçlendirmesi, bireyleri gıda kaynaklı patojenlere karşı koruması gibi yararlı etkileri ele alınmıştır [46].

Vücuttaki en geniş mukozal yüzeye sahip bölge, intestinal epiteldir. Tükettiğimiz gıdalar sindirim sisteminde bağırsak duvarından emildikten sonra

vücuda girmiş olur. Sağlıklı bireylerde bu durum, yabancı antijen ve bakteriler için bağırsak epitelindeki bağ doku proteinleri ile birlikte mukus tabakasının fiziksel bir bariyeri oluşturmasıyla gerçekleşmektedir [47]. Mikrobiyotanın değişmesi sonucu bağırsak epitel duvarındaki geçirgenliğin artması (sızdıran bağırsak) ve mikro hasarların oluşmasıyla, mikroorganizmalar tarafından üretilen zararlı maddeler sistemik dolaşıma karışmaktadır [48]. Bu durum ayrıntılı olarak şekil 2'de belirtilmektedir. Probiyotik bakteriler ile prebiyotiklerin birlikte en önemli yararlı etkilerinden biri bağırsak yüzeyine yapışarak immün sistem modülasyonu sağlaması ile patojen bakterilerin kolonizasyonunu azaltmaları ve zarar gören bağırsak mukozanın iyileşmesine yardımcı olmalarıdır [49, 50]. Bu durumda sindirilmiş olan gıda parçacıklarının bağırsak epitel duvarından süzülerek vücuda girişine müsaade ederken, zararlı maddelerin geçişini de engellerler. İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, prebiyotiklerin intestinal hormonlar ve doyma üzerine etkisi araştırılmıştır. İki haftalık prebiyotik tedavisi sürecinde bağırsak mikrobiyotasının fermentasyonu sonucunda, bağırsak fonksiyonunu düzenleyici etkisi olduğu, açlık durumunu azaltmada etkili olduğu ve postprandiyal hiperglisemiye düzelttiği gözlenmiştir. Bu etkiler sırasında plazma GLP1 ve PYY'nin arttığı saptanmıştır [51].

MİKROBİYOTANIN BAĞIRSAK-BEYİN EKSENİNDEKİ ROLÜ

Son zamanlarda yapılan başka bir önemli çalışma ise bağırsak sağlığının direk olarak beyin ile bağlantılı olduğunu ortaya koymaktadır [52]. Çünkü bağırsak mikrobiyotası, prebiyotikleri ve diyet polisakkaritlerini fermente ve hidrolize ederek, propiyonat, asetat ve bütirat gibi SCFA'ları üretmektedirler. SCFA'lar, konakçının enerji gereksinimi için çeşitli metabolik aktiviteler ile yağ ve glikozun biyosentezi için kullanılır [53]. SCFA'ların gıda-enerji alımında ve inflamatuvar süreçlerde düzenleyici etkilerinin olduğu da bilinmektedir. Bundan dolayı SCFA'lar besin alımının azalması ve tokluk hissini artırması ile yakından ilişkilidirler [54]. Bağırsak mikrobiyotasındaki SCFA, safra asidi ve biyoaktif lipidler gibi metabolitlerin, enteroendokrin hücreleri serotonin (5-HT), dopamin (DA), gamma amino bütirik asit (GABA) ve noradrenalin (NA) gibi monoaminler, farklı hormonlar üzerindeki etkisi bağırsak ve beyin sağlığını ortak olarak ilgilendirir. Bu nörotransmitterler ayrıca, enteroendokrin hücrelerini uyarak insülin salınımını tetikleyerek, GLP-1, PYY ve CCK gibi bağırsak hormonlarının artışıyla kan şekerini düzenleyerek, inkretin hormon peptidleri salgılanmasıyla GI sistem, yağ dokusu, beyin ve karaciğer gibi organ ve dokuları olumlu olarak etkilemektedirler [55]. Enteroendokrin hücrelerinin uyarılmasıyla GLP gibi inkretin hormonlarının ve PYY'nin plazma seviyeleri artırılmasıyla birlikte oral glukoz toleransı ve insülin duyarlılığı iyileşir.



Şekil 2. Bağırsak-beyin eksenine genel bakış [40]

Bağırsak sistemi-beyin iletişimi vagus siniri ile gerçekleşir. Şekil 2'de 1 numaralı oklar psikobiyotik (psikiyatrik bozukluklar üzerinde olumlu etkiye sahip olan probiyotikler) etkisini, 2 numaralı oklar ise sızdıran bağırsağın beyne olan etkisini gösterir. Psikobiyotikler SCFA'ları katalize eder ve bağırsak mukozal enteroendokrin hücreleri ile etkileşime girmesiyle PYY, CKK ve GLP-1 gibi bağırsak hormonlarının üretimini artırır. SCFA'lar ve bağırsak hormonları dolaşıma girer ve merkezi sinir sistemine geçebilir. Bağırsakta bulunan psikobiyotikler enterik sinir sisteminin sinapslarında nörotransmisyonu modüle eden DA, 5-HT, NA ve GABA nörotransmitter üretimini artırır. Strese ve benzeri dış etkenlere bağlı olarak glukokortikoid bağırsak epiteli üzerinde fonksiyonel bozukluklar oluşur. Ayrıca pro-inflamatuar bileşenlerin göçünü sağlamasıyla inflamasyonu artırır ve immünolojik yanıt yoluyla pro-inflamatuar sitokinlerde artırır. Bu sitokinler, kan-beyin bariyerlerinin bütünlüğünü bozmasıyla patojenik ve inflamatuvar elementlere erişime izin verir. Pro-inflamatuar sitokinleri bağırsak bariyerinin bütünlüğünü azaltırken, psikobiyotikler bağırsak bariyerinin işlevinin geri kazanmasını sağlar, glukokortikoid konstrasyonlarını ve pro-inflamatuar sitokinleri azaltır. Ayrıca anti-inflamatuar konsantrasyonunu artıran sitokinler kan-beyin bariyerini, bağırsak bariyerini ve genel inflamasyonu azaltır.

Ağırlıklı olarak karbonhidratlı besinlerin tüketildiği diyetlerin fermantasyonu sonucunda SCFA'ların sistemik dolaşıma karışmasıyla beyin işlevleri etkilenmektedir [56]. Vagus siniri; beyin, mide ve bağırsaklar arasında direk olarak bağ kurmaktadır. Bu sinir yoluyla bağırsaklardaki sinirsel, hormonal ve bakteriyel değişim beyne iletilir [57-59]. Bağırsak mikrobiyotası merkezi sinir sistemi (CNS) ve bağırsaklık sistemini; endokrin (hipotalamus-hipofiz-adrenal aks), bağırsaklık (kemokinler, sitokin), otonom sinir sistemi ve enterik sinir sistemi mikrobiyota-bağırsak-beyin etkileşim sırasıyla uyarır [52]. Yaşanan stres ve duygusal değişimler bağırsak mikrobiyotasının olumsuz etkilenmesine neden olur [60]. Psikiyatrik bir bozukluk olan major depresif bozuklukta interlökin, tümör nekroz faktörü (TNF)- α , C reaktif protein ve inflamatuvar biyolojik belirteçlerin artmış olduğu gösterilmiştir [61]. Bağırsak mikrobiyotası bağırsaklığı düzenleyip, bağırsaklık sistemi üzerine etki ettiği için de patojenler doğrudan ve dolaylı olarak inflamasyon (yangı) ve ağrıya neden olmaktadır [62]. Başka bir çalışmada beyindeki 5-HT, DA ve NA gibi monoamin düzeyleri ve plazmadaki sitokin düzeyleri ile psikiyatrik bozuklukların ilişkili olabileceği belirtilmiştir [63]. Bu rahatsızlıklar için, 1910 yılında ilk olarak probiyotikler tedavi amaçlı kullanılmıştır [64]. Probiyotiklerin çeşitli suşları GABA, 5-HT ve histamin gibi nörotransmitterleri üretilen salgılandıkları. Probiyotik bakteriler tarafından üretilen, beyin kimyasalları ve vücudun ürettiği hormonlar olan bu nörotransmitter maddeler de enterik sinir ve/veya enterokromafin hücreleri aracılığıyla CNS'yi uyarmaktadırlar [65, 66].

Çeşitli çalışmalarda belirli probiyotiklerin sağlıklı kişiler de dahil olmak üzere insan beyninin etkinliği, beyin gelişimi ve davranışlar üzerine olumlu etkilere sahip olduğunu gözlemlemiştir [67]. Flint [68] çalışmasında modern yaşamımızdaki gelişmelerin örneğin; dezenfektan temizlik ürünlerinin yoğun bir şekilde kullanılması ve diyetdeki değişikliklerin, antimikrobiyal tedavilerin mikrobiyota üzerinde kalıcı etkileri olduğunu belirtmiştir. Bağırsak mikrobiyotasındaki bozukluklar, metabolik bozukluklar, psikiyatrik bozuklukların tedavisi için probiyotik ve prebiyotiklerin kullanıldığı birçok klinik çalışmalar yapılmıştır (Tablo 1) [69, 73]. Tüm bu rahatsızlıkların önlenmesi için farklı probiyotik suşlar kullanılmış olup, GI sistemde varolan patojen, probiyotik ve dost mikroorganizmaların, sırasıyla vücudumuzun bağırsaklık sistemini, nöral yolak ve merkezi sinir sistemini uyardığı ortaya konmuştur [42, 47, 74].

Lactobacillus reuteri için bildirilen duyuşal sinirlerinin modülasyonu yoluyla mikrobiyota, bağırsak-beyin aks ile etkileşime girebilir. Bu da kalsiyum bağımlı potasyum kanallarını inhibe edip uyarının artmasını sağlayarak intestinal hareketliliği ve ağrı algılamasını modüle edebilir [75]. Duyuşal hafıza ve duyuşal tepkilerin oluşmasına bağlı vücudun ürettiği hormonlardan etkilenen amigdala beyin önemli bir bölgesidir. Bağırsak mikrobiyotasının herhangi olumsuz bir durumla karşılaşmasıyla ile amigdalada nörotransmitter değişiklikleri olup korku, kaygı ve benzer duyguların oluşmasına neden olur [76, 77].

Barret ve ark.'nın [65] yaptığı çalışmada *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* probiyotik suşlarının GABA sentezleme yeteneğinden bahsetmiştir. Tüm bu çalışmaların sonucu olarak probiyotiklerin ve prebiyotiklerin anksiyete belirtileri ve depresif belirtiler üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir [77].

Gıda maddelerinin seçimi psikolojik yapıyı etkileyerek duyuşal etkileşimlerimiz üzerinde rol oynamaktadırlar [108]. Örneğin; stresin, vücuttaki kortizol salınımını arttırmasıyla aşırı yeme isteğine neden olduğu düşünülmektedir [109, 110]. Stresin yeme isteğini arttırmasının yanı sıra demir, magnezyum ve çinko gibi bazı maddelerin vücuttaki eksikliği ile dopamin ve serotonin eksikliğine de yol açar [109, 111, 112]. Kimyasal vücutta doğal olarak üretilen ve nörotransmitter olarak görev yapar, dopamine ve endorfin beyindeki zevk ve ödül sisteminde olduğu gibi ayrıca hafızada etkilidir. Nörotransmitter ve endorfin seviyeleri ilaç kullanımı, kötü beslenme, stres, uykusuzluk ve antidepresan kullanımı gibi sebeplerle Şekil 1' deki 2. numaralı ok işareti ile gösterilmektedir) düştüğünde depresif belirtiler, dikkat dağınıklığı ve yeme isteği gibi belirtiler görülür.

Tablo 1. Probiyotik ve prebiyotiklerin, gastrointestinal ve/veya nöropsikiyatrik hastalıklar üzerindeki etkileri

Probiyotik ve Prebiyotik	Hastalık	Klinik Çalışması	Denek	Çalışma Sonucu	Kaynak
<i>L. salivarius</i> veya <i>B. infantis</i>	IBS	Randomize kontrollü	Sağlıklı bireyler	<i>B. infantis</i> IBS' de daha etkili olduğu gözlenmiştir.	[78]
<i>L. helveticus</i> NS8	Anksiyete benzeri davranış bozuklukları	Morris su labirenti	Fareler	Bu davranış bozuklukları üzerinde probiyotığın tedavi edici etkisi olduğu gözlenmiştir.	[79]
Prebiyotik, Galakto-oligosakkarit	Anksiyete bozukluğu	Anksiyete testi	Lipopolisakkarit enjekte edilen fareler	Beyin fonksiyonlarında etkili olduğu ve anti-enflamatuar özelliği sayesinde anksiyeteyi azalttığı gözlenmiştir.	[80, 81]
<i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> ve <i>L. fermentum</i>	Diyabet ve beyin fonksiyonları üzerine olumsuz belirtileri	Morris su labirenti	Diyabetik fareler	Beyin fonksiyonlarını olumlu yönde etkilediği görülmüştür.	[82]
<i>L. reuteri</i>	Bakteri enfeksiyonu (<i>Citrobacter rodentium</i>)		Fareler	Enfeksiyon kaynaklı streste azalma görülmüştür.	[83]
Prebiyotik, kitosan oligosakkarit	Öğrenme ve hafıza bozuklukları, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (ADHD)	Morris su labirent testi	Sıçanlar	Enflamatuar sitokinleri baskıladığı ve ADHD tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur.	[84]
<i>B. bifidum</i> BB-02 ve <i>B. lactis</i> BL-01+ inulin	Gastrointestinal enfeksiyonlar	Randomize çift kör plasebo	Yaşlı bireyler	Zararlı mikroorganizmalara karşı doğal bir savunma oluşturmuştur.	[85]
<i>L. acidophilus</i>	Candida enfeksiyonu		Otistik çocuklar	Probiyotiklerin, gastrointestinal sistemdeki Candida türlerinin gelişmesini önlediği gözlemlenmiştir.	[86]
<i>L. helveticus</i> içeren fermente süt	Uyku bozukluğu	Randomize çift kör plasebo kontrollü	Bireyler	<i>Lactobacillus helveticus</i> içerikli ürünün placebodan daha etkili olduğu bulunmuştur.	[87, 88]
<i>B. longum</i> R0175 ve inulin maltodekstrin ve askorbik asit	Ülseratif kolit hastalığı	Randomize kontrollü	Bireyler	Simbiyotik terapinin daha etkili ve güvenli olduğu çalışmalarda görülmüştür.	[89]
<i>L. acidophilus</i> Rosell-52 ve <i>B. longum</i> Rosell-175	Stresten kaynaklı karın ağrısı ve mide bulantısı vb hastalıklar	Randomize çift kör plasebo kontrollü	Sağlıklı bireyler	Strese bağlı olan bu hastalıkların etkilediği GI sistemi iyileştirmiştir.	[90]
<i>L. rhamnosus</i> GG ve / veya prebiyotiklerin polidekstroz / GOS	Nörotransmitter seviyelerinin değişmesine bağlı kronik viseral hiperaljezi	Viseral duyarlılık test	Fareler	PDX / GOS veya <i>L. rhamnosus</i> alan viseral hiperaljezi görülmemiştir. <i>L. rhamnosus</i> ile nörotransmitter seviyelerinin terapötik etkisi görülmüştür.	[91]
<i>L. rhamnosus</i> R0011 ve <i>L. helveticus</i> R0052	Kronik strese bağlı IBD, IBS gibi GI hastalıklar		Sıçanlar	Mukoza savunmayı artırır ve strese maruz kalmış bağırsakları bu stresten korumuştur.	[92]
<i>L. rhamnosus</i> (R0011) + <i>L. helveticus</i> (R0052)	Sterese maruz kalmasıyla görülen hafıza bozuklukları	Davranış Testi	<i>Citrobacter rodentium</i> enfeksiyonu olan fareler	Hafıza bozukluklarını önlediği gözlemlenmiştir.	[93, 94]
<i>L. rhamnosus</i> GG	Asperger sendromu (AS) ve ADHD, atopik hastalıklar	Randomize seçilmiş kontrollü	Bebek, çocuklar	Probiyotik verilen çocuklarda, AS ve ADHD riski daha az görülebilir.	[95, 96, 97]
<i>L. helveticus</i> R0052 ve <i>B. longum</i> R0175	Viseral ağrı	Ex-vivo sistemde Gen etkisinin incelenmesi	Strese maruz kalmış fareler	Kronik strese bağlı viseral ağrı tedavi edici etkisi olup, ağrıyı azaltmıştır.	[98]
<i>L. helveticus</i> R0052, <i>B. longum</i> R0175 ve kombinasyonları	Stres, kaygı ve depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar	Randomize çift kör plasebo kontrollü	Sağlıklı bireyler ve sıçanlar	Probiyotik karışımlarının tüketmesiyle kaygı ve depresyon düzeyleri azalmıştır.	[99]

Tablo 1. Probiyotik ve prebiyotiklerin, gastrointestinal ve/veya nöropsikiyatrik hastalıklar üzerindeki etkileri (Devam)

Probiyotik ve Prebiyotik	Hastalık	Klinik Çalışması	Denek	Çalışma Sonucu	Kaynak
<i>B. animalis</i> subsp <i>lactis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> ve <i>L. lactis</i> subsp. <i>lactis</i>	Duygu durum bozukluğu	Randomize kontrollü	Sağlıklı kadınlar	Beyindeki bazı bölgelerin duygu iletimi ve duygu durumunu olumlu yönde etkiler	[100]
<i>L. plantarum</i> WCFS1	Otizmlı çocuklarda görülen davranış bozuklukları	Randomize çift kör plasebo kontrollü	3-16 yaş arasındaki otizmlı çocuklar	Antisosyal davranış, kaygı ve iletişim bozuklukları olumlu yönde etkilediği belirlenmiştir.	[101]
<i>Lactobacillus helveticus</i> ROO52	İntörlökin eksikliği IL-10	Kontrollü	Fareler	Anksiyete düzeyini azaltmıştır.	[102]
<i>L. helveticus</i> NS8	Obezite, stres, anksiyete, anti-inflamatuar sitokin IL-10, 5-HT	Davranış Testi	Strese maruz kalan yetişkin sıçanlar	Antidepresan etki göstermiştir. Ayrıca 5-HT ve sentezini düzenler	[103]
<i>B. longum</i> 1714 ve <i>B. breve</i> 1205	Strese bağlı psikiyatrik rahatsızlıklar	Kontrollü	Fareler	<i>B. longum</i> 1714 hastalıklarda pozitif ve terapötik etki göstermiştir.	[104]
<i>B. bifidum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. salivarius</i> , ve <i>Lc. lactis</i>	Depresyon	Randomize çift kör plasebo kontrollü	Sağlıklı bireyler	Depresif belirtilerin düzeyini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir.	[105]
<i>B. infantis</i>	Depresyon	Zorunlu yüzmeye testi	Glukozla beslenmiş sıçanlar	Antidepresan etkisi görülmüş olup, depresif belirtilerin kaybolduğu gözlemlenmiştir.	[106]
<i>L. rhamnosus</i>	Anksiyete ve depresyon	Zorunlu yüzmeye testi	Sağlıklı ve vagus siniri kesilmiş (Vagotomi) fareler	GABA, CNS etki ederek, stresle ilgili hastalıklara terapötik etki göstermiştir. Vagotomi uygulanan farelerde duygu durumu değişiminin olmadığı, bağırsak-beyin aksının önemi gözlemlenmiştir.	[107]

SONUÇ

Değişen beslenme alışkanlıkları ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan metabolik rahatsızlıklar, ülkemizde ve dünyada giderek daha da yaygınlaşmaktadır. Özellikle gelişme çağındaki çocuklarda görülen yeme bozuklukları, obezite ve buna bağlı olarak çeşitli sindirim problemlerine sebep olurken; hiperaktivite, dikkat dağınıklığı ve anksiyete gibi birçok psikiyatrik belirtiyi de beraberinde getirebilmektedir. Yeme alışkanlıklarının belirlendiği gelişme çağında düzenli olarak tüketilen probiyotikli ürünlerin, bağırsak mikrobiyotasını düzenleyip geliştirdiği için sağlık sorunlarının önlenmesinde önemli rol oynadığı ile ilgili çalışmalar bu derlemede özetlenmiştir. Probiyotiklerden GABA, 5-HT ve DA gibi nörotransmitter aktivitesi gösterenlerin tüketilmesinin; bazı metabolik hastalıklar ile depresif bozukluk ve anksiyete bozukluğu üzerinde terapötik etkilerinin olduğu gözlemlenmiştir. Terapötik etkiye sahip olan probiyotikler ile ilgili araştırmalar güncel olup, nörotransmitter içeren bazı nutrasötikler mevcut iken, nöropsikiyatri alanında etkin olabilecek FGB ve fonksiyonel gıdalarla ilgili araştırmalara uluslararası literatürde de henüz rastlanmamaktadır. Dolayısıyla, bu

alanda kullanılmak üzere probiyotik bakteri preparatları, prebiyotikler ve hastalık hedefli (terapötik) yeni fonksiyonel gıda ürünlerinin geliştirilmesi ve üretilmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derleme; yukarıda önemi vurgulanan probiyotik ve/veya prebiyotiklerin, konakçının GI sistemine gıda yoluyla taşınması ve nörotransmitter sentezleme mekanizmaları ile fizyolojik etkilerinin incelenmesi çalışmalarına ışık tutacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte, nörotransmitter üreticisi yeni ve özgün probiyotik özelliklere sahip suşların izolasyonu, saflaştırılması, karakterizasyonu ve bunların gıdalara entegrasyonu ile ilgili araştırmaların başlatılmasına katkı sağlayacak niteliktedir.

KAYNAKLAR

- [1] Kılıç, C. (2017). Ruhsal Hastalıklara Bağlı Hastalık Yükü. HÜTF Ulusal Hastalık Yükü Çalışması Sonuçları ve Çözüm Önerileri. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nisan 18, 2017, Ankara, 3p.
- [2] Anderson, H.D., Pace, W.D., Libby, A.M., West, D.R., Valuck, R.J. (2012). Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and

- adolescent cases of depression: a retrospective US claims study. *Clinical Therapeutics*, 34(1), 113-123.
- [3] Foster, J.A., McVey, K.A. 2013. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression. *Trends in Neurosciences*, 36(5), 305-312.
- [4] Jiang, H., Ling, Z., Zhang, Y., Mao, H., Ma, Z., Yin, Y., Wang, W., Tang, W., Tan, Z., Shi, J., Li, L., Ruan, B. (2015). Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 48, 186-194.
- [5] Kelly, J.R., Borre, Y., O'Brien, C., Patterson, E., El Aidy, S., Deane, J., Kennedy, P.J., Beers, S., Scott, K., Moloney, G., Hoban, A.E., Scott, L., Fitzgerald, P., Ross, P., Stanton, C., Clarke, G., Cryan, J.F. ve Dinan, T.G. (2016). Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *Journal of Psychiatr Research*, 82, 109-118.
- [6] Walker, E.A., Katon, W.J., Jemelka, R.P., Roy-Bryne, P.P. (1992). Comorbidity of gastrointestinal complaints, depression, and anxiety in the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *The American Journal of Medicine*, 92(1A), 26-30.
- [7] Mangiola, F., Ianiro, G., Franceschi, F., Fagioli, S., Gasbarrini, G., Gasbarrini, A. (2016). Gut microbiota in autism and mood disorders. *World Journal of Gastroenterology*, 22(1), 361-368.
- [8] Petra, A.I., Panagiotidou, S., Hatzigelaki, E., Stewart, J.M., Conti, P., Theoharides, T.C. (2015). Gut-microbiota-brain axis and its effect on neuropsychiatric disorders with suspected immune dysregulation. *Clinical Therapeutics*, 37(5), 984-995.
- [9] Goodrich, J.K., Waters, J.L., Poole, A.C., Sutter, J.L., Koren, O., Bleckham, R., Beaumont, M., Van Treuren, W., Knight, R., Bell, J.T., Spector, T.D., Clark, A.G., Ley, R.E. (2014). Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*, 159(4), 789-799.
- [10] Yatsunenkov, T., Rey, F.E., Manary, M.J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M.G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R.N., Anokhin, A.P., Heath, A.C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J.G., Lozupone, C.A., Lauber, C., Clemente, J.C., Kinghts, D., Knight, R., Gordon, J.I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486(7402), 222-227.
- [11] Markle, J.G., Frank, D.N., Mortin-Toth, S., Robertson, C.E., Feazel, L.M., Rolle-Kampczyk, U., von Bergen, M., McCoy, K.D., Macpherson, A.J., Danska, J.S. (2013). Sex differences in the gut microbiome drive hormone-dependent regulation of autoimmunity. *Science*, 339(6123), 1084-1088.
- [12] David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E., Ling, A.V., Devlin, A.S., Varma, Y., Fischbach, M.A., Biddinger, S.B., Dutton, R.J., Turnbaugh, P.J. (2014). Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*, 505(7484), 559-63.
- [13] O'Mahony, S.M., Marchesi, J.R., Scully, P., Codling, C., Ceolho, A.M., Quigley, E.M., Cryan, J.F., Dinan, T.G. (2009). Early life stress alters behavior, immunity, and microbiota in rats: implications for irritable bowel syndrome and psychiatric illnesses. *Biological Psychiatry*, 65(3), 263-267.
- [14] Logan, A.C., Jacka, F.N. (2014). Nutritional psychiatry research: an emerging discipline and its intersection with global urbanization, environmental challenges and the evolutionary mismatch. *Journal of Physiological Anthropology*, 33(1), 22.
- [15] Sánchez-Villegas, A., Delgado-Rodríguez, M., Alonso, A., Schlatter, J., Lahortiga, F., Serra Majem, L., Martínez-González, M.A. (2009). Association of the Mediterranean dietary pattern with the incidence of depression: the Seguimiento Universidad de Navarra/University of Navarra follow-up (SUN) cohort. *Archives of General Psychiatry*, 66(10), 1090-1098.
- [16] Akbaraly, T.N., Brunner, E.J., Ferrie, J.E., Marmot, M.G., Kivimaki, M., Singh-Manoux, A. (2009). Dietary pattern and depressive symptoms in middle age. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 195(5), 408-13.
- [17] Parvez, S., Malik, K.A., Ah Kang, S., Kim, H.Y. (2006). Probiotics and their fermented food products are beneficial for health. *Journal of Applied Microbiology*, 100(6), 1171-85..
- [18] Logan, A.C., Katzman, M. (2005). Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Medical Hypotheses*, 64(3), 533-538.
- [19] Burgain, J., Gaiani, C., Linder, M., Scher, J. (2011). Encapsulation of probiotic living cells: From laboratory scale to industrial applications. *Journal of Food Engineering*, 104(4), 467-483.
- [20] Kopp-Hoolihan, L. (2001). Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *Journal of American Dietetic Association*, 101(2), 229-238.
- [21] Şengün, İ.Y. (2011). Fermente gıdaların üretiminde kullanılan laktik asit bakterileri. *Biological Diversity and Conservation*, 4(1), 42-53.
- [22] Ranadheera, R.D., Baines, S.K., Adams, M.C. (2010). Importance of food in probiotic efficacy. *Food Research International*, 43(1), 1-7.
- [23] Douglas, C.L., Sanders, M.E. (2008). Probiotics and prebiotics in dietetics practice. *Journal of The American Dietetic Association*, 108(3), 510-521.
- [24] Lourens-Hattingh, A., Viljoen, B.C. (2001). Yogurt as probiotic carrier food. *International Dairy Journal*, 11(1-2), 1-17.
- [25] Akan, E., Kınık, Ö. (2015). Gıda üretimi ve depolanması sırasında probiyotiklerin canlılıklarını etkileyen faktörler. *Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 11(2), 155-166.
- [26] Anal, A.K., Singh, H. (2007). Recent advances in microencapsulation of probiotics for industrial applications and targeted delivery. *Trends in Food Science & Technology*, 18(5), 240-251.
- [27] Vinderola, C.G., Reinheimer, J.A. (2003). Lactic acid starter and probiotic bacteria: a comparative "in vitro" study of probiotic characteristics and biological barrier resistance. *Food Research International*, 36(9-10), 895-904.
- [28] FAO/WHO (2001). Health and nutritional properties of in food including powder milk with live lactic acid bacteria. *Food and Agricultural Organization of the United Nations and World Health Organization*

- Expert Consultation Report*. Ocak, 1-4, 2001, Cordoba, Argentina, 30p.
- [29] Tripathi, M.K., Giri, S.K. (2014). Probiotic functional foods: Survival of probiotics during processing and storage. *Journal of Functional Foods*, 9, 225-241.
- [30] Çakır, İ. (2006). Mikroenkapsülasyon Tekniğinin Probiyotik Gıda Üretiminde Kullanımı. *Türkiye 9. Gıda Kongresi*, Mayıs 24-26, Bolu, Türkiye, 693-696p.
- [31] Kerry, R.G., Patra, J.K., Gouda, S., Park, Y., Shin, H.S., Das, G. (2018). Benefaction of probiotics for human health: A review. *Journal of Food and Drug Analysis*, 26, 927-939.
- [32] Thomas, L.V. (2016). Probiotics— the journey continues. *International Journal of Dairy Technology*, 69(4), 469-480.
- [33] Ramchandran, L., Shah, N.P. (2010). Characterization of functional, biochemical and textural properties of synbiotic low-fat yogurts during refrigerated storage. *LWT - Food Science and Technology*, 43(5), 819-827.
- [34] Dülger, D., Sahan, Y. (2011). Diyet lifin özellikleri ve sağlık üzerindeki etkileri. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 25(2), 147-157.
- [35] Causey, J.L., Feirtag, J.M., Gallaher, D.D. Tunland, B.C., Slavin J.L. (2000). Effects of dietary inulin on serum lipids, blood glucose and the gastrointestinal environment in hypercholesterolemic men. *Nutrition Research*, 20(2), 191-201.
- [36] Roberfroid, M., Gibson, G.R., Hoyles, L., McCartney, A.L., Rastall, R., Rowland, I., Wolvers, D., Watzl, B., Szajewska, H., Stahl, B., Guarner, F., Respondek, F., Whelan, K., Coxam, V., Davicco, M.J., Leotoing, L., Wittrant, Y., Delzenne, N.M., Cani, P.D., Neyrinck, A.M., Meheust, A. (2010). Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *The British Journal of Nutrition*, 104(52), 1-63.
- [37] Yoo, J.Y., Kim, S.S. (2016). Probiotics and prebiotics: present status and future perspectives on metabolic disorders. *Nutrients*, 8(3), 173.
- [38] García-Peris, P., Velasco, C., Lozano, M.A., Moreno, Y., Paron, L., de la Cuerda, C., Breton, I., Cambor, M., García-Hernández, J., Guarner, F., Hernández, M. (2012). Effect of a mixture of inulin and fructo-oligosaccharide on Lactobacillus and Bifidobacterium intestinal microbiota of patients receiving radiotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutricion Hospitalaria*, 27(6), 1908- 1915.
- [39] Gutierrez-Gomez, V., Fournier, C., Sauvage, C., Vilain, A.C., Just, N., Wallaert, B. (2005). Réactions anaphylactiques induites par l'inuline Anaphylactic reactions to inulin. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 45(6), 493-495.
- [40] Sarkar, A., Lehto, S.M., Harty, S., Dinan, T.G., Cryan, C.F., Burnet, P.W.J. (2016). Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria–Gut–Brain Signals. *Trends in Neurosciences*, 39(11), 763-781.
- [41] Pinto-Sanchez, M.I., Hall, G.B., Ghajar, K., Nardelli, A., Bolino, C., Lau, J.T., Martin, F.P., Cominetti, O., Welsh, C., Rieder, A., Traynor, J., Gregory, C., De Palma, G., Pigrau, M., Ford, A.C., Marci, J., Berger, B., Bergonzelli, G., Surette, M.G., Collins, S.M., Moayyedi, P., Bercik, P. (2017). Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 153(2), 448-459.
- [42] Evrensel, A., Ceylan, M.E. (2015). Bağırsak beyin eksenini: Psikiyatrik bozukluklarda bağırsak mikrobiyotasının rolü. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*, 7(4), 461-472.
- [43] Lee, K.N., Lee, O.Y. (2014). Intestinal microbiota in pathophysiology and management of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 20(27), 8886-8897.
- [44] Li, J., Butcher, J., Mack, D., Stintzi, A. (2015). Functional impacts of the intestinal microbiome in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(1), 139-153.
- [45] Erbay-Gönenir, L., Seçkin, Y. (2016). Yeme bozuklukları. *Güncel Gastroenteroloji*, 20(4), 473-477.
- [46] Fooks, L.J., Gibson, G.R. (2002). In vitro investigations of the effect of probiotics and prebiotics on selected human intestinal pathogens. *FEMS Microbiology Ecology*, 39(1), 67-75.
- [47] Borre, Y.E., Moloney, R.D., Clarke, G., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2014). The impact of microbiota on brain and behavior: mechanisms & therapeutic potential. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 817, 373-403.
- [48] Hornig, M. (2013). The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness. *Current Opinion in Rheumatology*, 25(4), 488-795.
- [49] Önal, D., Beyatlı, Y., Aslım, B. (2005). Probiyotik Bakterilerin Epitel Yüzeylere Yapışması. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 3(9), 1-10.
- [50] Ouwehand, A.C., Tuomola, E.M., Tölkö, S., Salminen, S. (2001). Assessment of adhesion properties of novel probiotic strains to human intestinal mucus. *International Journal of Food Microbiology*, 64(1-2), 119-126.
- [51] Cani, P.D., Lecourt, E., Dewulf, E.M., Sohet, F.M., Pachikian, B.D., Naslain, D., De Backer, F., Neyrinck, A.M., Delzenne, N.M. (2009). Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90(5), 1236-1243.
- [52] Mayer, E.A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 453-466.
- [53] Yıldırım, A.E., Altun, R. (2014). Obezite ve Mikrobiyota. *Güncel Gastroenteroloji*, 18(1), 106-111.
- [54] Everard, A., Cani, P.D. (2013). Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 27(1), 73-83.
- [55] Cani, P., Everard, A., Duparc, T. (2013). Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*, 13(6), 935-940.

- [56] Macfarlane, S., Macfarlane, G.T. (2003). Regulation of short-chain fatty acid production. *The Proceedings of The Nutrition Society*, 62(1), 62-72.
- [57] Wang, X., Wang, B.R., Zhang, X.J., Xu, Z., Ding, Y.Q., Ju, G. (2002). Evidences for vagus nerve in maintenance of immune balance and transmission of immune information from gut to brain in STM-infected rats. *World Journal of Gastroenterology*, 8(3), 540-545.
- [58] Borovikova, L.V., Ivanova, S., Zhang, M., Yang, H., Botchkina, G.I., Watkins, L.R., Wang, H., Abumrad, N., Eaton, J.W., Tracey, K.J. (2000). Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405, 458-462.
- [59] Perez-Burgos, A., Wang, B., Mao, Y.K., Mistry, B., Mcvey Neufeld, K.A., Bienenstock, J., Kunze, W. (2013). Psychoactive bacteria *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) elicits rapid frequency facilitation in vagal afferents. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 304(2), G211-220.
- [60] Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2012). Regulation of the stress response by the gut microbiota: implications for psychoneuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*, 37(9), 1369-1378.
- [61] Miller, A.H., Maletic, V., Raison, C.L. (2009). Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, 65(9), 732-741.
- [62] Chiu, I.M., Heesters, B.A., Ghasemlou, N., Von Hehn, C.A., Zhao, F., Tran, J., Wainger, B., Strominger, A., Muralidharan, S., Horswill, A.R., Bubeck Wardenburg, J., Hwang, S.W., Carroll, M.C., Woolf, C.J. (2013). Bacteria activate sensory neurons that modulate pain and inflammation. *Nature*, 501(7465), 52-57.
- [63] Tamam, L., Zeren, T. (2002). Depresyonda Serotonerjik Düzenekler. *Klinik Pskiyatri Dergisi*, 5(4), 11-18.
- [64] Philips, J.G.P. (1910). The treatment of melancholia by the lactic acid bacillus. *Journal of Mental Science*, 56(234), 422-430.
- [65] Barrett, E., Ross, R.P., O'Toole, P.W., Fitzgerald, G.F., Stanton, C. (2012). γ -Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *Journal of Applied Microbiology*, 113(2), 411-417.
- [66] Thomas, C.M., Hong, T., van Pijkeren, J.P., Hemarajata, P., Trinh, D.V., Hu, W., Britton, R.A., Kalkum, M., Versalovic, J. (2012). Histamine derived from probiotic *Lactobacillus reuteri* suppresses TNF via modulation of PKA and ERK signaling. *PLoS one*, 7(2), e31951.
- [67] Umbrello, G., Esposito, S. (2016). Microbiota and neurologic diseases: potential effects of probiotics. *Journal of Translational Medicine*, 14, 298.
- [68] Flint, H.J. (2012). The impact of nutrition on the human microbiome. *Nutrition Reviews*, 70(1), 10-13.
- [69] Carabotti, M., Scirocco, A., Maselli, M.A., Severi, C. (2015). The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Annals of Gastroenterology*, 28(2), 203-209.
- [70] Martinez, I., Lattimer, J.M., Hubach, K.L., Case, J.A., Yang, J., Weber, C.G., Louk, J.A., Rose, D.J., Kyureghian, G., Peterson, D.A., Haub, M.D., Walter, J. (2013). Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements. *The ISME Journal*, 7(2), 269-280.
- [71] Bäckhed, F., Manchester, J.K., Semenkovich, C.F., Gordon, I.J. (2007). Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *PNAS*, 104(3), 979-984.
- [72] Tarr, A.J., Galley, J.D., Fisher, S.E., Chichlowski, M., Berg, B.M., Bailey, M.T. (2015). The prebiotics 3'Sialyllactose and 6'Sialyllactose diminish stressor-induced anxiety-like behavior and colonic microbiota alterations: Evidence for effects on the gut-brain axis. *Brain, Behaviour, and Immunity*, 50, 166-77.
- [73] Burokas, A., Arboleya, S., Moloney, R.D., Peterson, V.L., Murphy, K., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2017). Targeting the microbiota-gut-brain axis: prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biological Psychiatry*, 82(7), 472-487.
- [74] Tillisch, K. (2014). The effects of gut microbiota on CNS function in humans. *Gut Microbes*, 5(3), 404-410.
- [75] Kunze, W.A., Mao, Y.K., Wang, B., Huizinga, J.D., Ma, X., Forsythe, P., Bienenstock, J. (2009). *Lactobacillus reuteri* enhances excitability of colonic AH neurons by inhibiting calcium-dependent potassium channel opening. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13(8B), 2261-2270.
- [76] Davis, M., Walker, D.L., Miles, L., Grillon, C. (2010). Phasic vs sustained fear in rats and humans: Role of the extended amygdala in fear vs anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 105-135.
- [77] Cowan, C.S.M., Hoban, A.E., Ventura-Silva, A.P., Dinan, T.G., Clarke, G., Cryan, J.F. (2018). Gutsy moves: The amygdala as a critical node in microbiota to brain signaling. *BioEssays*, 40(1), 1-12.
- [78] O'mahony, L., McCarthy, J., Kelly, P., Hurley, G., Luo, F., Chen, K., O'sullivan, G.C., Kiely, B., Collins, 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.
- [79] Luo, J., Wang, T., Shan, L., Xu, H., Wei, L. ve Feng, J. (2014). Ingestion of *Lactobacillus* strain reduces anxiety and improves cognitive function in the hyperammonemia rat. *Sciences CHINA Life Sciences*, 57(3), 327-35.
- [80] Savaignac, H.M., Couch, Y., Stratford, M., Bannerman, D.M., Tzortzis, G., Anthony, D.C., Burnet, P.W.J. (2016). Prebiotic administration normalizes lipopolysaccharide (LPS)-induced anxiety and cortical 5-HT_{2A} receptor and IL-1 β levels in male mice. *Brain, Behavior, and Immunity*, 52, 120-131.

- [81] Williams, S., Chen, L., Savignac, H.M., Tzortzis, G., Anthony, D.C., Burnet P.W.J. (2016). Neonatal prebiotic (BGOS) supplementation increases the levels of synaptophysin, GluN2A-subunits and BDNF proteins in the adult rat hippocampus. *Synapse*, 70(3), 121-125.
- [82] Davari, S., Talaei, S.A., Alaei, H., Salami, M. (2013). Probiotics treatment improves diabetes-induced impairment of synaptic activity and cognitive function: behavioral and electrophysiological proofs for microbiome-gut-brain axis. *Neuroscience*, 240, 287-296.
- [83] Mackos, A.R., Galley, J.D., Eubank, T.D., Easterling, R.S., Parry, N.M., Fox, J.G., Lyte, M., Bailey M.T. (2016). Social stress-enhanced severity of *Citrobacter rodentium* induced colitis is CCL2-dependent and attenuated by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *Mucosal Immunol*, 9(2), 515-526.
- [84] Jia, S., Lu, Z., Gao, Z., An, J., Wu, X., Li, X., Dai, X., Zheng, Q., Sun, Y. (2016). Chitosan oligosaccharides alleviate cognitive deficits in an amyloid- β 1-42-induced rat model of Alzheimer's disease. *International Journal of Biological Macromolecules*, 83, 416-25.
- [85] Bartosch, S., Woodmansey, E.J., Paterson, J.C., McMurdo, M.E., Macfarlane, G.T. (2005). Microbiological effects of consuming a synbiotic containing *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, and oligofructose in elderly persons, determined by real-time polymerase chain reaction and counting of viable bacteria. *Clinical Infectious Diseases*, 40(1), 28-37.
- [86] Kałużna-Czaplińska, J., Błaszczuk, S. (2012). The level of arabinitol in autistic children after probiotic therapy. *Nutrition*, 28(2), 124-126.
- [87] Yamamura, S., Morishima, H., Kumano-go, T., Suganuma, N., Matsumoto, H., Adachi, H., Sigedo, Y., Mikami, A., Kai, T., Masuyama, A., Takano, T., Sugita, Y., Takeda, M. (2009). The effect of *Lactobacillus helveticus* fermented milk on sleep and health perception in elderly subjects. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63(1), 100-105.
- [88] Benton, D., Williams, C., Brown, A. (2007). Impact of consuming a milk drink containing a probiotic on mood and cognition. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(3), 355-361.
- [89] Haskey, N., Dahl, W.J. (2009). Synbiotic Therapy Improves Quality of Life and Reduces Symptoms in Pediatric Ulcerative Colitis. *ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition*, 1(2), 88-93.
- [90] Diop, L., Guillou, S., Durand, H. (2008). Probiotic food supplement reduces stress-induced gastrointestinal symptoms in volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Nutrition Research*, 28(1), 1-5.
- [91] Kannampalli, P., Pochiraju, S., Chichlowski, M., Berg, B.M., Rudolph, C., Bruckert, M., Miranda, A., Sengupta, J.N. (2014). Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) and prebiotic prevent neonatal inflammation-induced visceral hypersensitivity in adult rats. *Neurogastroenterol Motil*, 26, 1694-1704.
- [92] Zareie, M., Johnson-Henry, K., Jury, J., Yang, P.C., Ngan, B.Y., McKay, D.M., Soderholm, J.D., Perdue, M.H., Sherman, P.M. (2006). Probiotics prevent bacterial translocation and improve intestinal barrier function in rats following chronic psychological stress. *Gut*, 55(11), 1553-1560.
- [93] Gareau, M.G., Wine, E., Rodrigues, D.M., Cho, J.H., Whary, M.T., Philpott, D.J., Macqueen, G., Sherman, P.M. (2011). Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut*, 60(3), 307-317.
- [94] Rodrigues, D.M., Sousa, A.J., Johnson-Henry, K.C., Sherman, P.M., Gareau, M.G. (2012). Probiotics are effective for the prevention and treatment of *Citrobacter rodentium*-induced colitis in mice. *The Journal of Infectious Diseases*, 206(1), 99-109.
- [95] Pärty, A., Kalliomäki, M., Wacklin, P., Salminen, S., Isolauri, E. (2015). A possible link between early probiotic intervention and the risk of neuropsychiatric disorders later in childhood: a randomized trial. *Pediatric Research*, 77(6), 823-828.
- [96] Kalliomäki, M., Salminen, S., Arvilommi, H., Kero, P., Koskinen, P., Isolauri, E. (2001). Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 357(9262), 1076-1079.
- [97] Pessi, T., Sütas, Y., Hurme, M., Isolauri, E. (2000). Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Clinical and Experimental Allergy*, 30(12), 1804-1808.
- [98] Ait-Belgnaoui, A., Payard, I., Rolland, C., Harkat, C., Braniste, V., Théodorou, V., Tompkins, T.A. (2018). *Bifidobacterium longum* and *Lactobacillus helveticus* synergistically suppress stress-related visceral hypersensitivity through hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 24(1), 138-146.
- [99] Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejd, A., Bisson, J.F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., 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. *The British Journal of Nutrition*, 105(5), 755-764.
- [100] Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., Guyonnet, D., Legrain-Raspaud, S., Trotin, B., Naliboff, B., Mayer, E.A. (2013). Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*, 144(7), 1394-401.
- [101] Parracho, H., Gibson, G.R., Knott, F., Bosscher, D., Kleerebezem, M., McCartney, A.L. (2010). A double-blind, placebo-controlled, crossover-designed probiotic feeding study in children diagnosed with autistic spectrum disorders. *International Journal of Probiotics and Prebiotics*, 5(2), 69-74.
- [102] Ohland, C.L., Kish, L., Bell, H., Thiesen, A., Hotte, N., Pankiv, E., Madsen, K.L. (2013). Effects of *Lactobacillus helveticus* on murine behavior are

- dependent on diet and genotype and correlate with alterations in the gut microbiome. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1738-47.
- [103]Liang, S., Wang, T., Hu, X., Luo, J., Li, W., Wu, X., Duan, Y., Jin, F. (2015). Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 310, 561-77.
- [104]Savignac, H.M., Tramullas, M., Kiely, B., Dinan, T.G., Cryan, J.F. (2015). Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behavioural Brain Research*, 287, 59-72.
- [105]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.
- [106]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.
- [107]Bravo, J.A., Forsythe, P., Chew, M.V., Escaravage, E., Savignac, H.M., Dinan, T.G., Bienenstock, J., Cryan, J.F. (2011). Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proceedings of The National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(38), 6050-6055.
- [108]Gibson, E.L. (2006). Emotional influences on food choice: sensory, physiological and psychological pathways. *Physiology & Behavior*, 89(1), 53-61.
- [109]Greeno, G.G., Wing, R.R. (1994). Stress-induced eating. *Psychological Bulletin*, 115(3), 444-464.
- [110]Gonzalez-Bono, E., Rohleder, N., Helhammer, D.H., Salvador, A., Kirschbaum, C. (2002). Glucose but not protein or fat load amplifies the cortisol response to psychosocial stress. *Hormones and Behavior*, 41(3), 328-333.
- [111]Robbins, T.W., Fray, P.J. (1980). Stress-induced eating: Fact, fiction or misunderstanding? *Appetite*, 1(2), 103-133.
- [112]Benton, D., Donohoe, R.T. (1999). The effects of nutrients on mood. *Public Health Nutrition*, 2(3A), 403-409.
-