

MENTAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE PSİKOBİYOTİKLER

Berra RECEP¹, Solmaz Ece YILMAZ¹

¹Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

● 0009-0007-0767-8243

● 0000-0002-7133-7079

ÖZ

Vücutta en yüksek sayıda mikroorganizmayı bağırsak mikrobiyotası içerir. Bağırsak mikrobiyotası vücudu genel sağlık açısından etkileme potansiyeline sahiptir. Sağlıksız beslenme, antibiyotik kullanımı ve çevresel faktörler gibi uyarılar bağırsak mikrobiyotasının disbiyozuna sebep olur. Bağırsak disbiyozunun ise metabolik hastalıklar ve inflamatuvar hastalıkların yanında mental hastalıklarla da yakından ilişkisi vardır.

Bağırsak mikrobiyotası ve beyin üzerindeki etkilerinden dolayı yeni bir kavram olan psikobiyotikler son yıllarda önem kazanmıştır. Psikobiyotikler, yerinde kullanıldığında ruh sağlığını olumlu yönde etkileyen ve konağın bağışıklığını güçlendiren probiyotik mikroorganizmalardır.

Psikobiyotik özelliklere sahip başlıca bakteri cinsleri *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'dur. Psikobiyotik suşlarının kortizol seviyelerini düşürerek anksiyete ve depresyona bağlı semptomları azalttığı, aynı zamanda otizm spektrum bozukluğu, Alzheimer hastalığı, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu gibi nörodejeneratif ve nörogelişimsel hastalıkların iyileşmesinde etkisinin olduğu gözlemlenmiştir. Bu derlemede, psikobiyotiklerin mental hastalıkların tedavisi üzerindeki rolü derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota, psikobiyotikler, mental sağlık

PSYCHOBOTICS IN THE TREATMENT OF MENTAL DISEASES

ABSTRACT

The highest number of microorganisms in the body contains the gut microbiota. It has the potential to affect the body in terms of overall health. Stimulants such as unhealthy eating, antibiotic use, and environmental factors cause gut microbiota dysbiosis. In addition to metabolic diseases and inflammatory diseases, intestinal dysbiosis has a close association with mental diseases.

Psychobiotics, a new concept due to the gut microbiota and its effects on the brain, have gained importance in recent years. Psychobiotics are probiotic microorganisms that, when used in place positively affect mental health when consumed and strengthen the host's immunity.

The main bacterial genera with psychobiotic properties are *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. Psychobiotic strains have been shown to reduce anxiety and depression-related symptoms by lowering cortisol levels, they also affect the recovery of neurodegenerative and neurodevelopmental diseases such as autism spectrum disorder, Alzheimer's disease, and attention deficit and hyperactivity disorder.

Keywords: Microbiota, psychobiotics, mental health

İletişim/Correspondence

Berra RECEP

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi,

Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

İstanbul, Türkiye

E-posta: berrarecep@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 25.02.2024

Kabul tarihi/Accepted: 06.05.2024

DOI: 10.52881/gsbdergi.1442713

GİRİŞ

İnsanlar, yoğun stres ve kaygı içeren yaşam tarzı sebebiyle birçok fiziksel ve zihinsel hastalığa karşı savunmasızdır. Duygusal iyilik halinin fiziksel iyilik haline doğrudan bir etkisi olduğu gibi fiziksel iyilik halinin de duygusal iyilik haline doğrudan bir etkisi vardır. Bunun nedeni beyin ve bağırsak arasındaki iki yönlü iletişimidir. İkisi arasındaki bu çapraz iletişime büyük ölçüde bağırsak mikrobiyotası aracılık eder. Mikrobiyota, insan vücudunda yerleşim gösteren bir grup mikroorganizmadır ve insan sağlığında kritik bir rol oynar (1). Özellikle bağırsak mikrobiyotasının disbiyozu merkezi sinir sistemi hastalıkları ile ilişkilidir. Yapılan bazı çalışmalarda majör depresif bozukluğu ve alzheimer gibi mental bozukluklarda mikrobiyotanın tür ve cins düzeyinde bolluğu, zenginliği ve çeşitliliği düşük olduğu görülmüştür (2). Hippocrates, yaklaşık 2500 sene önce “besinler ilacımız, ilacınız besinler olsun” demiştir. Bunun üzerine artan hastalıklar sonucunda kişilerin fonksiyonel gıdalara yönelimi artmıştır. Fonksiyonel gıdaların içinden probiyotik besinler sağlık yararları nedeniyle farklı bir öneme sahiptir. Probiyotiklerle ilgili olarak parabiyoitik, postbiyoitik ve psikobiyoitik gibi yeni kavramlar ortaya çıkmıştır ve zihinsel sağlık üzerine pozitif etkisi olan psikobiyoitik bakterilere ilgi artmıştır. Psikobiyoitik terimi, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde potansiyel uygulamaları olan yeni bir probiyotik sınıfını tanımlar (3). Güncel bilgilere göre psikobiyoitiklerin Otizm, Parkinson ve Alzheimer hastalıkları başta olmak üzere mental sağlığın iyileştirilmesinde etkili olduğunu göstermektedir (4-6). Bu araştırmada, psikobiyoitiklerin mental

hastalıkların tedavisi üzerindeki rolünün değerlendirildiği çalışmalar derlenmiştir.

BAĞIRSAK MİKROBİYOTASI

Mikrobiyota ve mikrobiyom kavramları son yıllarda sıkça kullanılmaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, çok çeşitli bir bileşime sahiptir. Sadece bakterilerden değil, aynı zamanda mantarlardan virüslerden ve bazı protistlerden de oluşur. Mikrobiyom ise doğumla oluşur, yaşla birlikte gelişir ve yaşam boyunca değişir. İnsanlarla kommensal olarak yaşayan mikroorganizmaların taşıdıkları genler anlamına gelir. İnsan mikrobiyomu, cildin veya mukoza zarının dış dünyayla temas ettiği her yerde bulunur ve mikroorganizmaların bu yüzeylerde kolonileşmesine olanak tanır (7-9).

Bağırsak mikrobiyotası, bağırsakta yaşayan bakteriler, mantarlar ve virüsler gibi birçok mikroorganizmadan oluşur ve 100 milyondan fazla bakteri içerir. Bağırsak bakterileri başlıca *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinomycetes*, *Verrucomicrobia* ve *Fusobacteria*'dan oluşan altı ana filumu içerir; *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* ise daha baskın olan floralarıdır (10,11).

Bağırsak mikrobiyotasının immün sistemin gelişmesinde etkili olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (12). Bununla birlikte, ilaçların metabolizmasında, stres yanıtında ve daha pek çok sistematik olayda katkısının bulunduğu gözlemlenmiştir. Otizm spektrum bozukluğu, çölyak hastalığı, obezite, hipertansiyon ve kanser türlerinin çoğunun patogeneğinde rol oynadığı ve bu hastalıklarda intestinal mikrobiyota kompozisyonunun değiştiği bildirilmiştir (13,14).

Beyin ve bağırsak arasındaki iletişim çift yönlü olarak gerçekleşir ve merkezi sinir sistemi, enterik sinir sistemi, otonom sinir

sistemi, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini, nöral, endokrin ve bağışıklık sistemlerini içinde barındıran komplike bir yolla sağlar. Bu yollar beyin ve bağırsak arasındaki dengenin oluşmasında önemli rol oynar (15-17).

Bağırsak mikrobiyotasının mental sağlık üzerine yapılan insan araştırmaları son yıllarda hız kazanmıştır. Beyin ve bağırsağın çeşitli yollarla birbirine bağlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda mental bozuklukların tedavisinde mikrobiyota önemli bir yer tutmaktadır. Güncel bilgiler; otizm, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, anksiyete, stres ve depresyon gibi duygudurum bozukluklarında ve Alzheimer, Parkinson hastalıkları gibi nöropsikiyatrik bozukluklarda mikrobiyotanın rolüne dair kanıtlar sunmaktadır (18-20).

Psikobiyotikler ise bağırsak ve beyin arasındaki bakterilerin iletişimini etkileyerek duygusal durumu, düşünme yeteneğini ve kaygıyı düzeltmeyi hedefleyen dış müdahaleleri tanımlamak için kullanılır (21).

PSİKOBİYOTİKLER

2013 yılında probiyotiklerin bir alt türü olan psikobiyotikler ortaya çıkmıştır ve psikobiyotikler uygun miktarda kullanıldıklarında mental sağlıkta olumlu etkiler yaratan probiyotikler olarak adlandırılmıştır (4).

Psikobiyotiklere örnek olarak *Lactobacillus Rhamnosus*, *Lactobacillus Casei*, *Lactobacillus Helveticus* ve *Bifidobacterium Longum* verilebilir. Psikobiyotikler, bazı nörotransmitter maddeleri üretir. Bunlar; serotonin öncüsü olan triptofan, L-3,4-dihidroksifenilalanin, dopaminin öncüsü olan tirozin ve gama aminobütirik asittir. Bu nörotransmitterler beyin-bağırsak iletişimi üzerine etkilidir ve bu etkiler genel olarak duygudurumunu

iyileştirmek, anksiyeteyi hafifletmek ve hafızayı güçlendirmek olarak sayılabilir (4).

PSİKOBİYOTİKLER VE MENTAL SAĞLIK

Psikobiyotiklerin Anksiyete ve Depresyon ile İlişkisi

Anksiyete ve depresyonun şiddeti çoğunlukla strese bağlıdır. Stresli durumlara maruz kalındığında kendini gösteren ve günlük rutinlere etki edecek kadar büyük endişe hisleriyle karakterize hastalık anksiyete olarak adlandırılmaktadır. İnsanların günlük yaşantılarında endişe yaratacak durumlarla karşılaştıklarında korku hissetmeleri olası bir tepki olarak kabul edilmektedir. Fakat, bu hissin kişiyi rahatsız edecek boyutta devam etmesi, o kişide anksiyete bozukluğu olduğunun bir göstergesidir (22).

Depresyonun tanımı ise kişide uzunca bir süre özgüvende düşüklük, hayattan zevk alamama, umutsuzluk ve genel isteksizlik durumunun olmasıdır. Kişinin düşüncelerini, ruh halini ve bunlara bağlı olarak fiziksel sağlığına etki eden oldukça yaygın kronik bir hastalıktır (22-24).

Yaşam içindeki negatif stres uyaranları, duygusallığı kötü yönde etkileyerek kaygının ve depresyonun artmasına neden olabilir. Stresle başa çıkmak için fizyolojik mekanizmalar vardır ve bu mekanizmaların sürekli kullanılması hastalık etkenini ortaya çıkarmaktadır. Bunun üzerine terapötik yöntemler geliştirilmiştir (23).

Son yıllarda yürütülen çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının beyin gelişimine etki ederek üstün bir rol oynayabileceğini göstermiştir ve bu anlamda psikobiyotiklerin kaygı ve depresyon durumunda alternatif bir yol olduğu kanıtlanmıştır (4,25). Deneysel hayvan

modellerinde yapılan çalışmalarda *Lactobacillus rhamnosus JB-1* ve *Lactobacillus helveticus* suşlarının stres, kaygı ve depresyon semptomlarını azalttığı görülmüştür (26). Farelerde *L.rhamnosus* JB-1 suşunun kullanılması, farelerin daha az endişeli ve depresif davranışlar sergilemesinde etkili olmuştur (27). *L.paracesei* PS23 suşu farelerde serotonin ve dopamin seviyelerini artırarak kaygı ve depresyonun azalmasında etkili olmuştur (28). İsviçre kökenli erkek fareler üzerinde yapılan bir çalışmada *L.plantarum* suşu 30 gün boyunca uygulanmıştır. Bunun sonucunda farelerde antidepresan ve anti-anksiyolitik bir etkiye sebep olduğu görülmüştür (29). *L.helveticus* NS8 suşunun uygulanması da farelerde kaygının azalması yönünde bir etkiyle sonuçlanmıştır (30).

Lactobacillus suşları dışında fareler üzerinde birkaç suş daha denenmiştir. Yetişkin erkek farelere *Mycobacterium vaccae* verildiğinde yeni bir görev karşısında daha az kaygı seviyesine sahip oldukları gözlemlenmiştir (31). *Bifidobacterium longum* ve *Bifidobacterium breve* suşlarının da fareler üzerinde kaygıyı ve depresyonu azalttığı yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (32).

İnsanlarda depresyon ve anksiyeteye sahip olanlarda mikrobiyota çeşitliliğinin değiştiği tespit edilmiştir. *Bacteroidetes*, *Alistipes* ve *Proteobakteri* bolluğu artarken *Firmicutes*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lachnospiraceae* ve *Faecalibacterium* miktarlarının azaldığı görülmüştür (33).

L. helveticus ve *B. longum* psikobiyotikleri kullanılıp bir insan çalışması yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda psikobiyotiklerin tekli veya çoklu şekilde suşlarının besin takviyesi şeklinde tüketilmesi 30 günden daha kısa bir sürede insanlarda depresyon

anksiyeteyi azaltabildiğini göstermiştir (34).

İnsanlarda *Bifidobacterium* suşlarının günlük olarak alınmasının depresyon ve anksiyete belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (4). İnsanlarda depresyon ve anksiyete üzerine yapılan bir çalışmada, psikobiyotik suşları içeren fermente süt ürünlerinin tüketimi beyin işlevlerini nasıl etkileyeceği konusunda araştırma yapılmıştır. 4 hafta süreyle, yaş ortalamaları 30 olan sağlıklı 12 kadın deneğe *Bifidobacterium animalis*, *Streptococcus salivarius*, *Lactobacillus bulgaricus* ve *Lactococcus lactis* içeren fermente süt ürünü verilmiştir. 11 deneğe ise fermente olmayan süt ürünü verilmiştir. 13 deneğe ise hiçbir müdahale edilmemiş, kontrol grubu olacak şekilde belirlenmiştir. Bu çalışma sonucunda fermente süt ürünü tüketen kadınların beyin işlevleri pozitif yönde etkilenmiştir. Ayrıca araştırmacılar, çalışmada uygulanan psikobiyotiklerin stresli ruh hali ve anksiyetenin düzenlenmesinde rol oynadığını bildirmişlerdir (35).

Psikobiyotikler ve Alzheimer İlişkisi

Alzheimer; nöral yapılarda meydana gelen hücre kaybıyla ve ilerleyici hafıza kaybıyla bilinen nörodejeneratif bir hastalıktır. Beyinde amiloid β plakları ve hiperfosforile tau proteini birikimi olur. Ayrıca mikrobiyal çeşitliliğin değişerek azalması, proinflamatuvar bakterilerin çoğalması ve antiinflamatuvarların azalması ile de karakterizedir (9,36).

Psikobiyotiklerin Alzheimer üzerindeki etkilerine ilişkin çalışmalar sınırlıdır. *L. acidophilus*, *Lactobacillus fermentum*, *B. lactis* ve *B. longum* ile yapılan çalışmada bu bakteri suşlarının Alzheimer tanılı bir hayvan modeli üzerinde etkileri araştırılmıştır. Sonuç olarak dışkıda toplam *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*

sayılarında artış görülürken *Coliform* bakteri sayısında azalma görülmüştür (2). Ayrıca Alzheimer hastalığı olan farelerde, kontrol grubu farelerine kıyasla öğrenme ve hafızayı iyileştirdiği sonucuna varılmıştır (2). Alzheimer hastalığı olan bu farelerde amiloid β plakların sayısında düşüş görülürken aynı zamanda inflamasyon ve oksidatif stresin azaldığı da görülmüştür (2).

L. plantarum MTCC1325 suşunun kullanıldığı bir çalışmada bu suşun yalnızca bilişsel işlevi düzenlemekle kalmadığı, Alzheimer hastalığı olan farelerde D-galaktozun indüklediği asetilkolin düzeyini de normal seviyeye getirdiği gözlemlenmiştir (37).

Çift kör ve kontrollü randomize bir klinik araştırmada, Alzheimer hastalığı olan farelere *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus Casei*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Lactobacillus Fermentum* ile zenginleştirilmiş süt verilmesi sonucunda C-reaktif protein düzeyinin azaldığı ve sağlıklarının iyiye gittiği görülmüştür (38). Alzheimer hastalığı, insülin direnciyle direkt olarak bağlantılı nörolojik bozuklukların oluşmasında görev alır. Son gelişmeler psikobiyotik takviyesiyle bu bozukluklar sonucu oluşan hastalıkların etkinliğinin azaltılabileceğini göstermektedir (39).

Psikobiyotikler ile Otizm Spektrum Bozukluğu İlişkisi

Otizm spektrum bozukluğu sınırlı ve tekrarlayan davranışlar, sosyal iletişim ve sosyal etkileşimlerdeki eksikliklerle karakterize nörogelişimsel bir hastalıktır. Otizm spektrum bozukluğuna sahip bireylerde diyare, konstipasyon, reflü ve kusma, abdominal ağrı, gaz ve kötü kokulu dışkı gibi sindirim sistemi bozuklukları görüldüğünden probiyotiklerin otizm spektrum bozukluğuna sahip hastalarda bu

sorunları azaltılabileceği, hatta otizm spektrum bozukluğu ile ilişkili semptomları da iyileştirebileceği gösterilmiştir (3,40).

Otizm spektrum bozukluğunda probiyotik içerikli çalışmalarda genel olarak *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşları üzerinde durulmuştur (41). 2016-2017’de “Visbiome (sekiz probiyotik suş içeren ürün)” otizm spektrum bozukluğuna sahip çocuklarda ishal ve kabızlık üzerinde etkileri açısından araştırılmıştır ve işe yarar sonuçlar elde edilmiştir (2). Yapılan bir çalışma otizm spektrum bozukluğuna sahip modellerde 4 hafta boyunca *Lactobacillus reuteri* tüketiminin antisosyal davranış ve hareketleri iyileştirdiği görülmüştür (41).

Yapılan başka bir çalışmada *Lactobacillus acidophilus*’un dikkat eksikliği ve yönergeleri takip etme gibi alanlarda iyileşmeye sebep olduğu gösterilmiştir (42). Çift kör, plasebo kontrollü yürütülen bir araştırmada *Lactobacillus plantarum* WCSF1’in etkisi üzerine çalışılmıştır. Otizm spektrum bozukluğuna sahip kişilerde plasebo grubuna göre davranış puanları ve fekal viskozitede artış artış olduğu anlaşılmıştır (43).

Psikobiyotikler ile Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu İlişkisi

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu dünya çapında çocuklarda %5 ve yetişkinlerde %2,5 prevalansa sahip nörogelişimsel bir bozukluk olup üst düzey dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellikle karakterizedir. Bu bozukluğa sahip olan kişiler işte, okulda ve iletişimde çeşitli aksamalar yaşayabilmektedir (44-46). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun patafizyolojisinde bağırsak mikrobiyotasının etkin bir rolü vardır (46). Yapılan bir çalışma dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuna sahip kişilerin bağırsak mikrobiyotasında *Bifidobacterium*

miktarında artış olduğunu, *Faecalibacterium* miktarında ise azalma olduğunu göstermiştir (9). Diğer bir çalışmada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda bağırsak-beyin ekseninin düzenlenmesinde rol oynayan *Firmicutes* miktarının *Bacteroides* miktarlarına oranı daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır (44). Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuna sahip 19.000 hastada bir araştırılma yapılmıştır ve *Desulfovibrio* miktarının bu bozuklukla önemli ölçüde ilişkili olduğu bulunmuştur (44).

Yaşları 4-16 arası olan 30 çocuğun katıldığı bir çalışmada *Bifidobacterium bifidum* suşunun dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuna sahip çocukların üzerindeki etkileri incelenmiştir. 8 hafta süreyle her çocuğa sabah ve akşam olmak üzere *Bifidobacterium bifidum* verilmiştir. Bunun sonucunda *Bifidobacterium bifidum*'un *Bacteroidetes*'i önemli oranda azalttığı görülmüştür. *Bifidobacterium bifidum* 4 hafta daha devam edilmiştir. *Bifidobacterium bifidum* takviyesi alan dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğuna sahip çocuklarda dürtüsellik, klinik semptomların ve kilo almada iyileşmeler kaydedilmiştir (44).

Yenidoğanlar üzerinde yapılan bir çalışmada *L. rhamnosus* GG suşu dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğunun gelişme riskini azaltmıştır (2). Ayrıca *L.acidophilus* suşu dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu olan çocuklarda öz kontrolün ve dikkatin iyileştirilmesini sağlamaktadır (2).

SONUÇ

Yapılan araştırmalar bağırsak mikrobiyotasının mental sağlığı etkilediğini ve bağırsakta yaşayan bakterilerin çeşitli psikolojik rahatsızlıklarla ilgili olabileceğini

göstermektedir. Bağırsakla beyin arasında çift yönlü bir iletişim vardır ve bu iletişimi etkileyen en önemli faktör strestir.

Son yıllarda mental hastalıkların tedavisi için alternatif yol arayışlarına girilmiş ve yeni bir tür olan psikobiyotikler keşfedilmiştir. Psikobiyotiklerin insan sağlığı üzerinde bağışıklık sisteminin güçlenmesi, gastrointestinal sistemin düzenlenmesi ve kan basıncının korunması gibi çeşitli etkilerinin yanında mental sağlık üzerine olumlu yönde etkileri son yıllarda gündeme gelmiştir. Özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşlarının stres, kaygı ve depresyon semptomlarını azaltması, Alzheimer hastalığında öğrenmeyi kolaylaştırması ve otizm tedavisinde antisosyal davranışları iyileştirmesi öne çıkan olumlu etkileri arasında yer almaktadır.

İnsanlarda nörogelişimsel ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde psikobiyotiklerin kullanımı umut ışığı olmuştur. Fakat beyin ve mikrobiyota etkileşimini anlamak için daha fazla psikobiyotik çalışması gerekmektedir.

YAZAR KATKISI BEYANI

BR: Çalışmanın tasarımı, ilgili literatürün taranması, makale taslağının oluşturulması ve yayınlanacak versiyonun son onayı.

SEY: Çalışmanın tasarımı, içerik için eleştirel gözden geçirme ve yayınlanacak versiyonun son onayı.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKÇA

- Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11245. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36232548/>

2. Cheng L-H, Liu Y-W, Wu C-C, Wang S, Tsai Y-C. Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Journal of food and drug analysis*. 2019;27(3):632-48.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31324280/>
3. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*. 2013;74(10):720-6.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23759244/>
4. Yılmaz KK, Ögüt S, Karaman AD, editors. Psikobiyotiklere güncel yaklaşım. *International Conference on Scientific and Academic Research*; 2023.
5. Vasiliu O. The current state of research for psychobiotics use in the management of psychiatric disorders—A systematic literature review. *Frontiers in Psychiatry*. 2023;14:1074736.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36911130/>
6. Özyürek MB, Özcan T. Psikobiyotik etki mekanizmaları ve bağırsak mikrobiyotası. 2020.
<http://hdl.handle.net/11452/28073>
7. Góralczyk-Bińkowska A, Szmajda-Krygier D, Kozłowska E. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Psychiatric Disorders. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11245.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36232548/>
8. Xu Z, Knight R. Dietary effects on human gut microbiome diversity. *British Journal of Nutrition*. 2015;113(S1):S1-S5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25498959/>
9. Bicknell B, Liebert A, Borody T, Herkes G, McLachlan C, Kiat H. Neurodegenerative and neurodevelopmental diseases and the gut-brain axis: The potential of therapeutic targeting of the microbiome. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9577.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37298527/>
10. Scassellati C, Marizzoni M, Cattane N, Lopizzo N, Mombelli E, Riva MA, et al. The complex molecular picture of gut and oral microbiota-brain-depression system: What we know and what we need to know. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:722335.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34819883/>
11. Zhu X, Han Y, Du J, Liu R, Jin K, Yi W. Microbiota-gut-brain axis and the central nervous system. *Oncotarget*. 2017;8(32):53829.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881854/>
12. Vrieze A, Holleman F, Zoetendal EG, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. The environment within: how gut microbiota may influence metabolism and body composition. *Diabetologia*. 2010;53(4):606-13.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20101384/>
13. Björkstén B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(4):516-20.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11590374/>
14. Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis*. 2002;35(Suppl 1):S6-S16.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12173102/>
15. Oğuzcan K, Dönmez N. İkinci beyin: Bağırsak. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*. 2020;15(2):187-95.
<https://dergipark.org.tr/tr/pub/ataunivbd/issue/57564/701620>
16. Halverson T, Alagiakrishnan K. Gut microbes in neurocognitive and mental health disorders. *Annals of Medicine*. 2020;52(8):423-43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32772900/>
17. Ekici M, Ekici HB. Beyin-bağırsak-mikrobiyota eksenini: Genel bakış. *Bozok Veterinary Sciences*. 2021;2(1):16-22.
<https://dergipark.org.tr/en/pub/bozokvetsci/issue/65824/1024907>
18. Järbrink-Sehgal E, Andreasson A. The gut microbiota and mental health in adults. *Current opinion in neurobiology*. 2020;62:102-14.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32163822/>
19. Sena Ö, Kalkan I. Fermente besinlerin beyin-bağırsak eksenini ve psikiyatrik bozukluklara etkisi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*. 2023;8(3):1087-93.
<https://dergipark.org.tr/en/pub/ikcusbfd/issue/79919/1246338>
20. Küçük UDE. Nöropsikiyatrik bozukluklarda beslenme. 2023.
https://www.researchgate.net/publication/373144108_Noropsikiyatrik_Bozukluklarda_Beslenme
21. Dhyani P, Goyal C, Dhull SB, Chauhan AK, Singh Saharan B, Harshita, et al. Psychobiotics for mitigation of neuro-degenerative diseases: Recent advancements. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2023;2300461.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37715243/>
22. Onaran Acar B, Kanca N. Psikobiyotikler: Depresyon ve anksiyete ile ilişkisi. *Journal of Health Sciences/Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2022;31(1).
<https://web.p.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=2&sid=02bdc3ce-df2b-4e3b-8058-9f8d47f9f222%40redis>
23. Smith KS, Greene MW, Babu JR, Frugé AD. Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: A systematic review. *Nutritional Neuroscience*. 2021;24(12):963-77.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31858898/>
24. Kafes AY. Depresyon ve anksiyete bozuklukları üzerine bir bakış. *Humanistic Perspective*. 2021;3(1):186-94.
<https://dergipark.org.tr/en/pub/hp/issue/60407/867111>

25. Günüş S, Şendemir A. Beyin ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin bilişsel, duygusal, davranışsal ve fizyolojik açıdan değerlendirilmesi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2022.
http://www.cappsy.org/archives/vol14/no4/cap_14_04_02.pdf
26. Evrensel A, Ünsalver BÖ, Ceylan ME. Psychobiotics. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1192:565-581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31705514/>
27. Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, et al. Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011;108(38):16050-5.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21876150/>
28. Wei CL, Wang S, Yen JT, Cheng YF, Liao CL, Hsu CC, et al. Antidepressant-like activities of live and heat-killed Lactobacillus paracasei PS23 in chronic corticosterone-treated mice and possible mechanisms. *Brain Res*. 2019;1711:202-213.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30684456/>
29. Barros-Santos T, Silva KSO, Libarino-Santos M, Elisangela Gouveia Cata-Preta, Reis HS, Tamura EK, et al. Effects of chronic treatment with new strains of Lactobacillus plantarum on cognitive, anxiety- and depressive-like behaviors in male mice. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234037.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559185/>
30. Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X, et al. Administration of Lactobacillus helveticus NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*. 2015;310:561-77.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26408987/>
31. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, Dinan TG, Cryan JF, Burnet PWJ. Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals. *Trends Neurosci*. 2016;39(11):763-781.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27793434/>
32. Savignac HM, Tramullas M, Kiely B, Dinan TG, Cryan JF. Bifidobacteria modulate cognitive processes in an anxious mouse strain. *Behav Brain Res*. 2015;287:59-72.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25794930/>
33. Ross K. Psychobiotics: Are they the future intervention for managing depression and anxiety? A literature review. *Explore*. 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36868988/>
34. Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C. Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*. 2011;2(4):256-61.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21983070/>
35. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, Jiang Z, Stains J, Ebrat B, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1394-401, 1401.e1-4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23474283/>
36. Gökteş A, Doğan G, Çelik E, Ayhan NY. Psikobiyotiklerin sağlık üzerine etkileri. Sağlık Üzerine Multidisipliner Çalışmalar: Uluslararası Farklı Boyutlarıyla Sağlık Konferansı (ICDAH2020) 12-14 Kasım 2020-Seçme Bildiriler-2.105.
https://www.researchgate.net/publication/350042651_Psikobiyotiklerin_Saglik_Uzerine_Etkileri
37. Nimgampalle M, Kuna Y. Anti-Alzheimer properties of probiotic, Lactobacillus plantarum MTCC 1325 in Alzheimer's disease induced albino rats. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2017;11(8):KC01.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969160/>
38. Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. 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*. 2016;8:256.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27891089/>
39. Wasilewski A, Zielińska M, Storr M, Fichna J. Beneficial Effects of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Psychobiotics in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(7):1674-82.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822014/>
40. Aktitiz S, Yalçın E, Gökteş Z. Otizm spektrum bozuklukları tedavisinde beslenme yaklaşımları. Sağlık Akademisi Kastamonu. 2019;4(2):127-43.
<https://dergipark.org.tr/en/pub/sak/article/435435>
41. Güller N, Değerli S, Amine S, Altıntaş M, Adıgüzel E. Otizm spektrum bozukluğunda bağırsak-beyin aksı, diyet yaklaşımları ve probiyotik tedavisi. Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi. 2020;3(2):69-82.
<https://dergipark.org.tr/en/pub/hsagbilder/issue/54662/703835>
42. Hangül Z, Tufan AE. Otizm spektrum bozukluğunda tamamlayıcı ve alternatif tedavilerin kullanımı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 2022;14(2):165-73.
<https://dergipark.org.tr/en/pub/pgy/article/935207>
43. Çiftçi Ç. Otizm spektrum bozukluğu olan çocukların beslenme durumunun ve gastrointestinal problemlerinin değerlendirilmesi: Bursa Uludağ University (Turkey); 2020.
<http://hdl.handle.net/11452/15403>

44. Khanna HN, Roy S, Shaikh A, Bandi V. Emerging role and place of probiotics in the management of pediatric neurodevelopmental disorders. *Euroasian Journal of Hepato-Gastroenterology*. 2022;12(2):102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36959989/>
45. Szopinska-Tokov J, Dam S, Naaijen J, Konstanti P, Rommelse N, Belzer C, et al. Investigating the gut microbiota composition of individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder and association with symptoms. *Microorganisms*. 2020;8(3):406. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32183143/>
46. Barrio C, Arias-Sanchez S, Martin-Monzon I. The gut microbiota-brain axis, psychobiotics and its influence on brain and behaviour: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;137:105640. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34942539/Sex-and-Age-Group-Matched-Controls>. *J. Child Neurol*. 2021. 36(3): p. 177-185.