



PSİKOBİYOTİKLER: DEPRESYON VE ANKSİYETE İLE İLİŞKİSİ
PSYCHOBOTICS: RELATIONSHIP TO DEPRESSION AND ANXIETY

Bahar ONARAN ACAR¹, Nazlı KANCA²

¹Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Ankara

²Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Anabilim Dalı, Ankara

ÖZ

Psikobiyotikler, yeterli miktarlarda tüketildiğinde pozitif psikiyatrik etkiler yaratan probiyotikler olarak tanımlanmaktadır. Psikobiyotiklerin bazı psikolojik rahatsızlıkları önleme ve hatta bu hastalıkların tedavi edilmesinde rol oynadıkları özellikle son 10 yılda üzerinde durulan bir konudur. Psikobiyotik bakterilerin duygusal, bilişsel, sistemik ve sinirsel indekslerdeki değişikliklerle karakterize edilen antidepresan ve anksiyolitik etkilere sahip oldukları belirtilmekte ve bu mikroorganizmalar ile ilgili gerçekleştirilen çalışmalar giderek artmaktadır. Bu derlemede psikobiyotiklerin günümüzde dünya nüfusunun önemli bir kısmını etkileyen depresyon ve anksiyete üzerine etki mekanizmaları ile bu konuda gerçekleştirilen klinik çalışmalar üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler: Anksiyete, depresyon, mikrobiyom, probiyotik, psikobiyotik

GİRİŞ

Tüketicilerin sağlıklı beslenme konusundaki bilinç düzeyi ve talepleri giderek artmaktadır. Sağlık üzerine olumlu etkileri ve çeşitli hastalıklara karşı koruma özelliği olduğu kanıtlanmış olan canlı mikroorganizmalar ile zenginleştirilmiş, günlük tüketimi yapılan gıda ürünleri tüketiciler tarafından giderek daha fazla tercih edilmektedir. Bu ürünlerin zenginleştirilmesinde kullanılan mikroorganizmaların bir kısmının psikiyatrik hastalıkların tedavisinde etkili olabileceği, son yıllarda üzerinde durulan önemli bir konudur (1,2). Sindirildiklerinde bağırsak bakterileriyle etkileşim sonucu zihinsel sağlık adına yararlar sağlayan canlı probiyotik bakteriler "psikobiyotik" olarak tanımlanmaktadır (3). Psikobiyotik bakteriler, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde etkili olmanın yanı sıra, vücuda alındıklarında probiyotiklerin sağladığı etkileri de göstermektedir. Bu etkiler, gastrointestinal sistemin düzenlenmesi, bağı-

ABSTRACT

Psychobiotic are defined as probiotics that produce positive psychiatric effects when consumed in sufficient quantities. The role of psychobiotics in preventing and even treating some psychological disorders is an issue that has been emphasized especially in last 10 years. It was stated that psychobiotic bacteria have antidepressant and anxiolytic effects characterized by changes in emotional, cognitive, systemic and neural indexes, and studies on these microorganisms are increasing. In this review, action mechanism of psychobiotics on depression and anxiety, which affect a significant part of the world population, and the clinical studies on this subject were focused on.

Keywords: Anxiety, depression, microbiome, probiotic, psychobiotic

şıklık sisteminin gelişmesi, serum kolesterol seviyesinin ve kan basıncının düşürülmesi ve osteoporoz ile çeşitli kanser türlerine karşı koruyucu, hatta iyileştirici etkilerdir (4,5).

İlk kez 2013 yılında tanımlanmış olan psikobiyotiklerin (6) etki mekanizmaları ve bunların beslenme takviyesi olarak kullanılmasıyla elde edilen sonuçlara dair pek çok veri, sonradan gerçekleştirilen çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Bu derlemede, oldukça yeni bir kavram olan psikobiyotiklerin depresyon ve anksiyete üzerine etki mekanizmaları ve konu ile ilgili günümüze kadar gerçekleştirilmiş klinik çalışmalar değerlendirilmiştir.

PSİKOBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

İnsan mikrobiyomu, gastrointestinal sistemde bulunan ve bileşimi kişiden kişiye değişiklik gösteren 10^{13} - 10^{14} kob/g simbiyotik mikroorganizmanın ekolojik topluluğu olarak tanımlanmaktadır (7). Bu ekolojik topluluk, ba-

Corresponding Author: Araş. Gör. Dr. Nazlı KANCA, ORCID ID:0000-0002-4219-8903, Ankara Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Bölümü, 06110 Dışkapı, Ankara/ Türkiye
E-mail:nazli.turkmen@ankara.edu.tr
Telefon:03125961346
Araş. Gör. Dr., dr.baharonaran@gmail.com, 0000-0002-3515-7548

ğır sak bariyeri savunma sistemini korumak, tüketilen gıdaları sindirmek, temel besinleri ekstrakte etmek ve bazı besin maddelerini sentezlemek gibi birçok işlevi yerine getirmektedir (8). Günlük diyetin doğrudan etkilediği bağırsak mikrobiyomu, bağırsak ve merkezi sinir sistemi arasındaki "bağırsak-beyin bariyeri" olarak adlandırılan çift yönlü iletişim sisteminin ayrılmaz bir parçasıdır ve vücudun genel sağlık durumu ile yakından ilişkilidir. Özellikle beslenme bozukluklarına bağlı olarak bağırsak ortamında belirli gram-pozitif bakterilerin azalması ve buna karşın gram-negatif bakterilerin çoğalması olarak tanımlanan disbiyozis nedeniyle, zamanla bağırsak duvarı zarar görmekte, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi azalmakta ve bağırsak patojenlerine karşı duyarlılık artmaktadır (9,10). Bunun sonucu olarak bağırsak mikrobiyomundaki mevcut denge bozulmakta, ayrıca bağırsakta bulunan bazı kommensal (ortakçı) gram-negatif bakteriler tarafından üretilen endotoksin lipopolisakaritlerine karşı şekillenen bağışıklık aktivasyonu, zamanla inflamasyona (yangı ve iltihaplanma) neden olmaktadır. Yine günlük diyetle doğrudan ilişkili olan bakteriyel translokasyon (kromozom anomalileri) veya sızıntılı bağırsak sendromu da bağışıklık ve inflamasyonu arttıran diğer olası mekanizmalar arasındadır (11,12).

Yapılan çalışmalar, psikobiyotiklerin bağırsak florasını geliştirdiği veya düzenlediğini ortaya koymaktadır (6,13-25). Psikobiyotikler, "stres hormonu" olarak da bilinen kortizol seviyesini düşürmekte, insanlarda olumlu fiziksel ve psikolojik etkiler ile yakından ilişkili olduğu bilinen oksitosin hormonu seviyesini ise artırmaktadır (16). Psikobiyotik bakteriler ayrıca, beyin-bağırsak bariyeri üzerinde etkili olan gama-aminobutirik asit (GABA) ve serotonin gibi önemli nöroaktif maddeler üretmektedir (9,17). Kortizol seviyesinin düşmesi, oksitosin, GABA ve serotonin gibi nöroaktif maddelerin artışı özellikle depresyon ve anksiyete ile yakından ilişkilidir (9,10,16,17,19). GABA, beynin birçok fizyolojik ve psikolojik sürecini düzenleyen ana inhibitör nörotransmitter (nöroiletici) maddesidir. Düşük GABA düzeyleri depresyon, anksiyete ve uykusuzluk ile ilişkilendirilmektedir (19,20). Bağırsakta mikrobiyal olarak üretilen GABA'nın beyin-bağırsak bariyeri üzerinde etkili olabileceği öne sürülmekte ve gerçekleştirilen çalışmalar, bazı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin bağırsak ortamında monosodyum glutamattan GABA üretebildiklerini ve bu maddeyi salgılayabildiklerini göstermektedir. Ayrıca *Lactobacillus* türlerinin insan beynindeki bir başka önemli nörotransmitter olan asetilkolin üretebildiği bildirilmektedir (21,22).

Psikobiyotiklerin üretebildiği bir diğer nöroaktif madde olan ve "mutluluk hormonu" olarak da bilinen serotonin (5-HT), triptofan amino asidinin bir metabolitidir ve ruh hali de dahil olmak üzere birçok vücut fonksiyonunun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (6). *In vivo* fare deneylerinde, farelerin plazma serotonin düzeylerinin, bağırsak mikrobiyotası olmayan farelerden önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve mikrobiyotanın serotonin seviyelerini önemli derecede etkilediği kanıtlanmıştır (23).

Ayrıca bir başka çalışmada, *Bifidobacterium infantis*'in oral yoldan alınmasının, serotonin öncü maddesi olan triptofan seviyesini arttırdığı bildirilmiştir (24). Diğer yandan, *Escherichia*, *Bacillus* ve *Saccharomyces* türleri-

nin bir diğer nöroaktif madde olan norepinefrin ürettiği; *Candida*, *Streptococcus*, *Escherichia* ve *Enterococcus* türlerinin serotonin; *Bacillus* ve *Serratia* türlerinin ise yine bir nöroaktif madde olan dopamin üretme potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir (25).

Klinik çalışmalarda, depresyon hastalarında serum BDNF (beyinden türetilen nörotrofik faktör) düzeyinde azalma görüldüğü (26), *Bifidobacterium breve* gibi bazı psikobiyotiklerin ise BDNF ekspresyonunu artırdığı bildirilmektedir (27). Olgun BDNF'nin prekürsörü olan proBDNF, beyinde uzun süreli depresyon ve nöronal apoptozu tetikleyen p75 nörotrofin reseptörüne bağlanmaktadır (28). ProBDNF'nin hipokampus içinde BDNF'ye dönüşümünün artması ile kronik stres kaynaklı bağırsak mikrobiyomu anormalliklerinin düzeldiği, kısa zincirli yağ asidi ve 5-hidroksitriptofan seviyelerinin yükseldiği, böylece depresyon ve anksiyete benzeri davranışların azaldığı bildirilmektedir (27,29,30). Yine *B. breve* kullanımının depresyon ve anksiyete benzeri davranışların önemli ölçüde azaltılmasında etki mekanizması olarak; glukokortikoid reseptörlerinin (Nr3c1) ekspresyonunun regüle edilmesi gösterilmektedir. Nr3c1 ekspresyonunun regüle edilmesi, hiperaktif hipotalamik-hipofiz-adrenal yanıtın yanı sıra serum proinflamatuvar sitokin değerlerinin düşmesine yardımcı olmakta, sonuç olarak depresyonla ilgili davranışların hafifletilmesinde etkili olmaktadır (27).

KLİNİK ÇALIŞMALAR

Depresyon, insanların düşüncelerini, ruh hallerini ve oldukları bağlı olarak fiziksel sağlıklarını etkileyebilen oldukça yaygın kronik bir hastalıktır. Bu hastalığa sahip insanlar karakteristik olarak düşük ruh hali, enerji eksikliği, üzüntü ve uykusuzluk gibi belirtiler göstermektedir (31). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre dünya nüfusunun yaklaşık %4,4'ü (~300 milyon insan) bu hastalıktan muzdariptir. Depresyona yakalanan insanlar genellikle uzun yıllar boyu bu hastalıktan kurtulamamaktadır (32,33). Stresli durumlarla karşı karşıya kalındığında ortaya çıkan ve günlük aktivitelerle müdahale edecek kadar güçlü endişe duygularıyla karakterize hastalık anksiyete olarak tanımlanmaktadır. İnsanların günlük yaşamlarında tehlike ile karşı karşıya kaldıkları durumlarda anlık olarak korku duymaları normal bir tepki olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu duygu durumunun devam ettiği durumlarda, kişinin anksiyete bozukluğuna sahip olduğunu söylemek mümkündür. Dünya üzerinde her on kişiden birini etkilediği belirtilen anksiyete bozukluğu, travma sonrası stres, panik ve sosyal anksiyete bozuklukları gibi durumları kapsamaktadır (34).

Çok sayıda insan depresyon ve anksiyeteden muzdarip olmasına karşın, özellikle bu hastalığa sahip bireylerin büyük çoğunluğunun tedavi için başvurmaması gibi sebeplerden dolayı halen kesin bir çözüm bulunamamıştır. Dolayısıyla bu bozuklukları iyileştirmede veya azaltmada rol oynayabilecek etkenler üzerine çalışmalar halen devam etmektedir. Psikobiyotikler bu noktada üzerinde çalışılan önemli konulardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır (35-37). Depresyon tedavisinde yardımcı olarak probiyotik kullanımı ilk olarak Logan ve Katzman (38) tarafından önerilmiştir. Ancak, konu ile ilgili çalışmalar esas olarak ilk kez Dinan vd. (6) tarafından psikobiyotik tanımının yapılması ile hız kazanmıştır. Probiyotik mikroorganizmaların psikobiyotik özellik

taşıyıp taşımadığı ile ilgili gerçekleştirilmiş pek çok klinik çalışma bulunmaktadır (Tablo I). Bu çalışmalarda genellikle bu mikroorganizmaların bağırsak mikroflorasına etkisi incelenmiş ve bağırsak mikroflorası ile depresyon ve anksiyete arasındaki ilişki üzerinde durulmuştur. Bahsedilen çalışmalar genellikle laboratuvar hayvanları üzerinde yapılmış çalışmalar (24,27,39-42) olmakta birlikte, denek grubu az kişiden oluşmuş olup, insanlar üzerinde gerçekleştirilmiş klinik çalışmalar da mevcuttur (43-45).

Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, *B. infantis* uygulaması ile sıçanlarda bağırsaklık yanıtının normalleştiği, davranış bozukluklarının düzelme eğilimi gösterdiği ve beyindeki noradrenalin konsantrasyon restorasyonunun sağlandığı bildirilmiştir (24). Araştır-

macılar, çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, duyu durumunun düzenlenmesinde bağırsak mikroflorasının etkili rol oynadığını bildirmişlerdir. Bir başka çalışmada ise, *Lactobacillus plantarum*, inulin ve bunların kombinasyonlarının, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastalığının yol açtığı depresif ve anksiyete benzeri davranışlar üzerine etkisi incelenmiştir (39). Bu amaçla, indüklenen T2DM'ye sahip 35 adet erkek Wistar sıçanına tedavi sonrası davranış testleri uygulanmış, ayrıca kan ve doku parametreleri incelenmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, simbiyotik tüketiminin diyabetik sıçanlarda amygdala serotonin ve beyin-türevli nörotonin düzeyleri üzerinde olumlu etkileri olduğu, ayrıca bu belirteçlerin konsantrasyonları ile davranış testleri arasında güçlü pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. *L. plantarum*

Tablo I.Psikobiyotiklerin depresyon ve anksiyete üzerine etkileri ile ilgili gerçekleştirilmiş klinik çalışmalar

Psikobiyotik <i>Psychobiotic</i>	Çalışma modeli ve Uygulama süresi <i>Study model and Duration of administration</i>	Çalışma sonucu <i>Result of the study</i>	Kaynak <i>Reference</i>
<i>B. infantis</i>	Erkek sıçan N = 8 45 gün	<ul style="list-style-type: none"> Bağırsaklık yanıtının normalleşmesi Davranış bozukluklarının düzelme eğilimi göstermesi Beyindeki noradrenalin konsantrasyonunun restorasyonunun sağlanması 	24
<i>L. plantarum</i>	Erkek Wistar sıçanı N = 35 6-13 hafta	<ul style="list-style-type: none"> Amygdala BDNF ve serotonin seviyelerinde artış Depresif ve anksiyete benzeri davranışların iyileşmesi 	39
<i>L. plantarum</i>	Fare N = 10 4 hafta	<ul style="list-style-type: none"> Lokomotor aktivitesinde ve dopamin seviyesinde artış Yaşam stresine maruz kalan farelerde serum kortikosteron, serum enflamatuar sitokin ve anti-enflamatuar sitokin seviyelerinde düşüş Saf yetişkin farelerde serotonin seviyesinde artış 	40
<i>F. prausnitzii</i>	Sprague-Dawley sıçanı N = 10 4 hafta	<ul style="list-style-type: none"> Sekumdaki kısa zincirli yağ asitleri miktarı ile plazmadaki sitokin interlekin-10 miktarında artış Kronik öngörülemeyen strese kaynaklanan kortikosteron, C-reaktif protein, sitokin interlekin-6 salınımının azalması Anksiyete ve depresyon benzeri davranışın azalması 	41
<i>B. breve</i>	Erkek fare N = 10 5 hafta	<ul style="list-style-type: none"> 5-hidroksitriptofan biyosentezi ve Fekal kısa zincirli yağ asitleri miktarının artması 	27
<i>B. animalissubsp. lactis</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> ve <i>L. lactissubsp. lactis</i>	Sağlıklı kadın N = 12 4 hafta	<ul style="list-style-type: none"> Beyin aktivitesinin modüle edilmesi 	42
<i>Bifidobacterium</i> ve <i>Lactobacillus</i>	Kadın ve erkek N = 43 1 ay	<ul style="list-style-type: none"> Hasta deneklerde düşük sayıda <i>Bifidobacterium</i> ve <i>Lactobacillus</i> tespit edilmesi 	43
<i>B. longum</i> 1714	Sağlıklı erkek N = 22 8 hafta	<ul style="list-style-type: none"> Kortizol seviyesinin ve anksiyetenin azalması 	44
<i>S. thermophilus</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>L. lactissubsp. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. lactis</i> ve <i>L. reuteri</i>	Kadın ve erkek N = 30 3 hafta	<ul style="list-style-type: none"> Hamilton anksiyete derecelendirme skalasına göre toplam skorun azalması 	45

kullanılarak gerçekleştirilen bir başka çalışmada, erken yaşam stresine maruz kalan fareler ile saf yetişkin fareler üzerinde yapılan testler sonucu, her iki grup denekte de lokomotor aktivitelerinin arttığı bildirilmiştir (40). Ayrıca her iki grup farede dopamin seviyesinin arttığı, erken yaşam stresine maruz kalan farelerde serum kortikosteron, serum enflamatuar sitokin ve anti-enflamatuar sitokin seviyelerinin düştüğü, saf yetişkin farelerde ise seratonin seviyesinin arttığı bildirilmiştir. Sonuç olarak saf yetişkin farelerde anksiyete, diğer grup farelerde ise depresyon benzeri davranışların önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Benzer bir çalışmada, 60 adet sıçan kullanılmış, bunların bir kısmına kronik öngörülemez stres uygulanmış ve *Faecalibacterium prausnitzii*'nin etkisi incelenmiştir (41). Psikobiyotik uygulaması ile sekumdaki kısa zincirli yağ asitleri miktarı ile plazmadaki sitokin interlökin-10 miktarının arttığı ve kronik öngörülemez stresten kaynaklanan kortikosteron, C-reaktif protein, sitokin interlökin-6 salınımının azaldığı, bu etkilerin sonucu olarak sıçanlarda anksiyete ve depresyon benzeri davranışın azaldığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise, strese tabi tutulan farelere, beş hafta boyunca *Bifidobacterium breve* (CCFM1025) uygulanmış ve bağırsak mikrobiyotası ile depresyon bozukluğu arasındaki ilişki incelenmiştir (27). Sonuç olarak *B. breve* miktarı ile, antidepresan benzeri etkisi bulunan 5-hidroksitriptofan biyosentezi ve fekal kısa zincirli yağ asitlerinin seviyeleri pozitif korelasyon göstermiş, dolayısıyla psikobiyotiklerin antidepresan benzeri ve mikrobiyota düzenleyici etkiler gösterdiği belirtilmiştir.

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalara ek olarak, insanlarda depresyon ve anksiyete üzerine çeşitli psikobiyotiklerin etkilerinin incelendiği araştırmalar da bulunmaktadır. Bir çalışmada, probiyotik bakteriler içeren fermente süt ürünü tüketiminin, beyin aktivitelerine veya duygusal dikkat gerektiren görevlere etkisi araştırılmıştır (42). Bu amaçla 4 hafta boyunca, ortalama yaşları 30 (18-53 yaş arası) olan sağlıklı kadın deneklerin 12 tanesine *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* ve *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* içeren fermente süt ürünü, 11 tanesine fermente edilmemiş süt ürünü verilmiş ve 13 tanesine ise hiç müdahale yapılmamıştır. Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, fermente süt ürünü tüketiminin, sağlıklı kadınlarda beyin aktivitesini modüle ettiği tespit edilmiştir. Araştırmacılar, çalışmada kullanılan probiyotik bakterilerin, insanlarda bağırsak-beyin iletişimi üzerindeki etkisinin ilk kez tespit edildiğini ve uygulanan yöntemin, insanlarda stres, ruh hali veya anksiyeteyi modüle etmede kullanılabilir bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir. Majör depresif bozukluğu olan hastalarda *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*'un stres yanıtı ve depresif bozukluk üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, fermente süt ürünü tüketmeyen ve majör depresif bozukluğu olan 43 hasta ile bu ürünleri tüketen 57 kontrol denekte dışkı örnekleri incelenmiştir (43). Çalışma sonuçları, fermente süt ürünü tüketimi ile *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* sayısı arasında pozitif ilişki olduğunu, ayrıca bu bakterilerin düşük sayıda tespit edildiği deneklerin hasta denekler olduğunu göstermiştir. Daha önce hayvanlarda stresle ilişkili davranışlar ve fizyoloji üzerinde etkisi olduğu belirtilen *Bifidobacterium longum* 1714 suşunun insanlar üzerin-

de de aynı etkiyi gösterip göstermediğinin incelendiği bir çalışmada, 22 sağlıklı yetişkin erkekte, psikobiyotik tüketimi sonrası kortizol seviyesinin ve anksiyetenin azaldığı tespit edilmiştir (44). Ayrıca, yine test grubundaki bireylerin günlük stres seviyesinin psikobiyotik tüketimi ile azaldığı bildirilmiştir. Araştırmacılar gerçekleştirdikleri çalışma sonuçlarına göre, daha önce başka suşlarla birlikte etkisinin incelendiği *B. longum* 1714 suşunun, tek başına kullanıldığında da psikobiyotik özellik gösterdiğini belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada, yeni bir psikobiyotik formülasyonunun bağırsak mikrobiyotasına etkisi ve bu etkinin de vücut kompozisyonu, obezite ve anksiyete ile ilişkisi incelenmiştir (45). Çalışmada *S. thermophilus*, *L. bulgaricus*, *L. Lactis* subsp. *lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *Bifidobacterium lactis* ve *Lactobacillus reuteri* suşları ile, malto-dekstrin, silika, kazein, laktoz ve gluten içeren formülasyon uygulanmıştır. Toplam 30 kişide uygulanan çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, üç hafta süresince uygulanan psikobiyotik formülasyonunun, obezite ve davranış bozuklukları ile ilgili sorunları çözmek için etkili olduğu bildirilmiştir.

Psikobiyotiklerin depresyon ve anksiyete üzerine etkileri genellikle hayvanlar üzerinde araştırılmış olup, insanlar üzerinde de aynı etkiyi yaratıp yaratmadığı tartışma konusudur. Sıçanlarda *L. rhamnosus* uygulamasının depresyon ve anksiyete bozukluklarına pozitif etkisi olduğu belirtildiği halde, aynı etkinin insanlarda görülmediği bildirilmiştir (46). Ayrıca insanlarda psikobiyotik tedavisinin etkilerinin sağlıklı şekilde saptanabilmesi için, yapılan araştırmalarda kullanılan denek sayısının artırılmasının daha belirleyici olacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

Psikobiyotik kavramı oldukça yeni bir kavram olduğu için, çalışmalar daha çok bu mikroorganizmaların etki mekanizmalarını anlama, ayrıca depresyon ve anksiyete üzerine olası sonuçlarını gözlemleyebilmek üzerine gerçekleştirilmiştir. Psikobiyotikler, bakteri-beyin iletişim kanallarında etkileşime neden olarak enterik sinir sistemi ve bağışıklık sistemi üzerinde etkili olmaktadır. Psikobiyotiklerin etki mekanizması ile ilgili gerçekleştirilen çalışmalar, bu bakterilerin duygusal, bilişsel, sistemik ve sinirsel indekslerdeki değişikliklerle karakterize anksiyolitik ve antidepresan etkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu etkinin, psikobiyotiklerin özellikle nöroaktif bileşikler için taşıyıcı araçlar olarak işlev görmesi ve psikotropik ajanlar olarak hareket etme potansiyeline sahip olmaları ile de ilişkili olduğu savunulmaktadır.

Konu ile ilgili gerçekleştirilen klinik çalışmalarda incelenen mikroorganizmalar, bazı çalışmalarda fermente süt ürünleri gibi çeşitli gıda takviyeleri şeklinde kullanılmış olsa da, daha çok kapsül formundadır. Bu çalışmalarda üzerinde durulan mikroorganizmaların önemli bir kısmının gıdalarda kullanımı oldukça yaygındır. Dolayısıyla psikobiyotik özelliği olduğu belirtilen mikroorganizmaların (özellikle *Lactobacillus* spp., *Lactococcus* spp. ve *Bifidobacterium* spp.) gıdalarda kullanımı ve bu ürünlerin diyet takviyesi olarak insanlara verilmesi ile ortaya çıkacak etkilerin belirlenmesi üzerine gerçekleştirilen çalışmaların artması sayesinde bu psikobiyotiklerin pratikte kullanım sonuçları ortaya konulmuş olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Greener M. Psychobiotics: Bacterial hope for depression? *Progr Neurol Psychiatry* 2018; 22(1):9-11.
2. Oleskin AV, Shenderov BA. Probiotics and psychobiotics: The role of microbial neuro chemicals. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2019; 11(4):1071-1085.
3. Sarkar A, Lehto SM, Harty S, et al. Psychobiotics and the manipulation of bacteria-gut-brain signals. *Trends Neurosci* 2016; 39(11):763-781.
4. Akan E, Kınık Ö. Gıda üretimi ve depolanması sırasında probiyotiklerin canlılıklarını etkileyen faktörler. *Celal Bayar Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi* 2015; 11(2):155-166.
5. Bhat B, Bajaj BK. Multifarious cholesterol lowering potential of lactic acid bacteria equipped with desired probiotic functional attributes. *3 Biotech* 2020;10:1-16.
6. Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry* 2013; 74(10):720-726.
7. Burokas A, Moloney RD, Dinan TG, et al. Microbiota regulation of the Mammalian gut-brain axis. *Adv Appl Microbiol* 2015; 91:1-62.
8. Ashaolu TJ. Immune boosting function of foods and their mechanisms: A critical evaluation of probiotics and prebiotics. *Biomed Pharmacother* 2020; 130:110625.
9. Romijn AR, Rucklidge JJ. Systematic review of evidence to support the theory of psychobiotics. *Nutr Rev* 2015; 73(10):675-693.
10. la Cuesta-Zuluaga D, Mueller NT, Álvarez-Quintero R, et al. Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiovascular disease risk factors. *Nutrients* 2019; 11(1):51.
11. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med* 2013; 11(1):1-16.
12. Maes M, Kubera M, Leunis JC, et al. In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and auto immune responses directed against O&NS-damaged neo epitopes. *Acta Psychiatr Scand* 2013; 127(5):344-354.
13. Beck BR, Park GS, Jeong DY, et al. Multidisciplinary and comparative investigations of potential psychobiotic effects of *Lactobacillus* strains isolated from newborns and their impact on gut microbiota and ileal transcriptome in a healthy murine model. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9:269.
14. Bermúdez-Humarán LG, Salinas E, Ortiz GG, et al. From probiotics to psychobiotics: live beneficial bacteria which act on the Brain-Gut axis. *Nutrients* 2019; 11(4):890.
15. Butler MI, Sandhu K, Cryan JF, et al. From isoniazid to psychobiotics: the gut microbiome as a new antidepressant target. *Br Hosp Med* 2019;80(3):139-145.
16. Cheng LH, Liu YW, Wu CC, et al. Psychobiotics in mental health, neuro degenerative and neuro development disorders. *J Food Drug Anal* 2019; 27(3):632-648.
17. Misra S, Mohanty D. Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Crit Rev Food Sci Nutr* 2019; 59(8):1230-1236.
18. Bambury A, Sandhu K, Cryan JF, et al. Finding the needle in the haystack: systematic identification of psychobiotics. *Br J Pharmacol* 2018; 175:4430-4438.
19. Hou X, Rong C, Wang F, et al. GABAergic system in stress: Implications of GABAergic neurons subpopulations and the gut-vagus-brain pathway. *Neural Plast* 2020; Article ID 8858415.
20. Yu L, Han X, Cen S, et al. Beneficial effect of GABA-rich fermented milk on insomnia involving regulation of gut microbiota. *Microbiol Res* 2020; 233:126409.
21. Duranti S, Ruiz L, Lugli GA, et al. *Bifidobacterium adolescentis* as a key member of the human gut microbiota in the production of GABA. *Sci Rep* 2020; 10(1):1-13.
22. Liu T, Feenstra KA, Heringa J, et al. Influence of gut microbiota on mental health via neurotransmitters: A review. *J Artif Intell Med Sci* 2020; 1(1-2):1-14.
23. Hata T, Asano Y, Yoshihara K, et al. Regulation of gut luminal serotonin by commensal microbiota in mice. *Plo Sone* 2017; 12(7):e0180745.
24. Desbonnet L, Garrett L, Clarke G, et al. The probiotic *Bifidobacterium infantis*: an assessment of potential antidepressant properties in therapy. *J Psychiatry Res* 2008; 43(2):164-174.
25. Ganci M, Suleyman E, Butt H, et al. The role of the brain-gut-microbiota axis in psychology: The importance of considering gut microbiota in the development, perpetuation, and treatment of psychological disorders. *Brain Behav* 2019; 9(11):e01408.
26. Qiao H, An SC, Xu C, et al. Role of pro BDNF and BDNF in dendritic spine plasticity and depressive-like behaviors induced by an animal model of depression. *Brain Res* 2017; 1663:29-37.
27. Tian P, O'Riordan KJ, Lee YK, et al. Towards a psychobiotic therapy for depression: *Bifidobacterium breve* CCFM1025 reverses chronic stress-induced depressive symptoms and gut microbial abnormalities in mice. *Neurobiol Stress* 2020; 12:100216.
28. Licznarski P, Jonas EA. BDNF signaling: Harnessing stress to battle mood disorder. *PNAS* 2018; 115(15):3742-3744.
29. Makris AP, Karianaki M, Tsamis KI, et al. The role of the gut-brain axis in depression: endocrine, neural, and immune pathways. *Hormones* 2020; 1-12.
30. Tian P, Wang G, Zhao J, et al. *Bifidobacterium* with the role of 5-hydroxytryptophan synthesis regulation alleviates the symptom of depression and related microbiota dysbiosis. *J Nutr Biochem* 2019; 66:43-51.
31. Ranji C. A systematic review of depression. *Curr Neuropharmacol* 2015; 13(4):480.
32. Anonymous (2017). World Health Organisation. Depression: Let's talk. 1-year on. <https://www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/en/>; Erişim tarihi: 29.10.2020.
33. Vaghef-Mehrabany E, Maleki V, Behrooz M, et al.

- Can psychobiotics “mood” ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics. *Clin Nutr* 2020; 39(5):1395-1410.
34. Dean A, Lindholm P, Järholm K, et al. Three decades of increase in health anxiety: Systematic review and meta-analysis of birthcohort changes in university student samples from 1985 to 2017. *J Anxiety Disord* 2020; 71:102208.
 35. Smith KS, Greene MW, Babu JR, et al. Psychobiotics as treatment for anxiety, depression, and related symptoms: a systematic review. *Nutr Neurosci* 2019; 1-15.
 36. Gualtieri P, Marchetti M, Cioccoloni G, et al. Psychobiotics regulate the anxiety symptoms in carriers of allele A of IL-1 β gene: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Mediators Inflammation* 2020; Article ID 2346126.
 37. Magalhães-Guedes KT, do Nascimento ASM, da Anunciação TA, et al. Psychobiotics in daily food against psychiatric disorders. *Afr J FoodSc* 2020; 14(6):161-166.
 38. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: Probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses* 2005; 64:533-538.
 39. Morshedi M, Valenlia KB, Hosseinifard ES, et al. Beneficial psychological effects of novel psychobiotics in diabetic rats: the interaction among the gut, blood and amygdala. *J Nutr Biochem* 2018; 57:145-152.
 40. Liu YW, Liu WH, Wu CC, et al. Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naive adult mice. *Brain Res* 2016; 1631:1-12.
 41. Hao Z, Wang W, Guo R, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* (ATCC 27766) has preventive and the therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats. *Psycho neuro endocrinol* 2019; 104:132-142.
 42. Tillisch K, Labus J, Kilpatrick L, et al. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterol* 2013; 144(7):1394-1401.
 43. Aizawa E, Tsuji H, Asahara, T, et al. Possible association of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* in the gut microbiota of patients with major depressive disorder. *J Affective Disord* 2016; 202:254-257.
 44. Allen AP, Hutch W, Borre YE, et al. *Bifidobacterium longum* 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electro physiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry* 2016; 6(11):e939-e939.
 45. Colica C, Avolio E, Bollero P, et al. Evidences of a new psychobiotic formulation on body composition and anxiety. *Mediators Inflammation* 2017; Article ID 5650627.
 46. Kelly JR, Allen AP, Temko A, et al. Lost in translation? The potential psychobiotic *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1) fails to modulate stressor cognitive performance in healthy male subjects. *Brain Behav Immun* 2017; 61:50-59.