



Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi

<https://dergipark.org.tr/pub/yyufbed>



Derleme Makale

Psikobiyotikler ve Süt Ürünlerindeki Potansiyel Uygulamaları

Çiğdem KONAK GÖKTEPE*

Selçuk Üniversitesi, Karapınar Aydoğanlar Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, 42400, Konya, Türkiye
Çiğdem KONAK GÖKTEPE, [ORCID No: 0000-0003-4615-1050](https://orcid.org/0000-0003-4615-1050)

*Sorumlu yazar e-posta: ckonak@selcuk.edu.tr

Makale Bilgileri

Geliş: 03.07.2024
Kabul: 30.09.2024
Online Aralık 2024

DOI: [10.53433/yyufbed.1510149](https://doi.org/10.53433/yyufbed.1510149)

Anahtar Kelimeler

Gastrointestinal sistem,
Mikrobiyota,
Probiyotik,
Psikobiyotik,
Ruh sağlığı,
Süt ürünleri

Öz: Psikobiyotikler yeterli miktarda beslenmeye dahil edildiklerinde bireylere ruhsal sağlık açısından çeşitli faydalar sağlayan bir grup probiyotiktir. Bu probiyotikler; nöral, bağışıklık ve metabolik yolları içeren bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla insan davranışını ve merkezi sinir sistemini etkilemektedir. İncelenen literatür gastrointestinal sistemin işleyişini iyileştiren psikobiyotik takviyelerin insanlarda stresin etkilerini azaltmak ve çok çeşitli yan etkileri olan kimyasal ilaçların kullanımından kaçınmak için umut verici uygulamalar olduğunu göstermektedir. Bilindiği gibi, bakteriyel canlılık gıda matrisinin türü ve mikroorganizma suşu ile yakından ilişkilidir. Bu bağlamda yapılan çalışmalarda süt ürünlerinin psikobiyotik olanlar da dahil olmak üzere probiyotik suşlar için etkili taşıyıcılar olduğu bildirilmiştir. Süt açısından zengin diyetlerin psikobiyotik alımıyla birleştirilmesinde bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisinin, beyin fonksiyonuyla ilişkisinin ve psikiyatrik semptomlar üzerindeki potansiyel terapötik etkilerinin açıklığa kavuşturulması için daha fazla bilimsel kanıtı ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca ruhsal sağlığı iyileştirmek için psikobiyotiklerin kullanımında sürekliliğin sağlanması ve bireyler tarafından daha kolay ulaşılabilir olması için diyetle nasıl dahil edileceğine dair yapılan çalışmaların sayısının artırılması gerekmektedir. Bu derleme ile psikobiyotiklerin etki mekanizmaları ve süt ürünlerindeki potansiyel uygulamaları değerlendirilerek farklı yaklaşımlara ışık tutmak amaçlanmaktadır.

Psychobiotics and Their Potential Applications in Dairy Products

Article Info

Received: 03.07.2024
Accepted: 30.09.2024
Online December 2024

DOI: [10.53433/yyufbed.1510149](https://doi.org/10.53433/yyufbed.1510149)

Keywords

Dairy products,
Gastrointestinal system,
Mental health,
Microbiota,
Probiotic,
Psychobiotics

Abstract: Psychobiotics are a group of probiotics that provide various mental health benefits to individuals when included in adequate amounts in the diet. These probiotics influence human behavior and central nervous system through the gut-brain axis including neural, immune and metabolic pathways. The reviewed literature indicates that psychobiotic supplements that improve the functioning of the gastrointestinal tract are promising applications to reduce the effects of stress in humans and avoid the use of chemical drugs with a wide range of side effects. As is known, bacterial viability is closely related to the type of food matrix and the strain of microorganism. In this context, studies have reported that dairy products may be the most effective carriers for probiotic strains, including psychobiotic ones. More scientific evidence is needed to clarify the effect of milk-rich diets combined with psychobiotic intake on gut microbiota, its relationship with brain function and potential therapeutic effects on psychiatric symptoms. In addition, the number of studies on how to include psychobiotics in the diet should be increased to ensure continuity in the use of psychobiotics to improve mental health and to make them more easily accessible to individuals. This review aims to shed light on different approaches by evaluating the mechanisms of action of psychobiotics and their potential applications in dairy products.

1. Giriş

Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır ve kişinin bağışıklık fonksiyonunu korumak ve doğal bağırsak mikroflorasının özelliklerini iyileştirmek için kullanılmaktadır (Hill ve ark., 2014). Diyetin bağırsak sağlığını modüle edebileceği ve aynı zamanda probiyotik takviyeleri veya prebiyotikler olarak bağırsak mikroflorasının yönetebileceği bilinmektedir (Sharma & Bajwa, 2021). Yetişkinlerin bağırsak mikrobiyotasına *Bacteroidetes* (%23), *Firmicutes* (%64), *Proteobacteria* (%8) ve *Actinobacteria* (%3) cinslerine ait 4 ana bakteri grubunun hâkim olduğu bildirilmiştir. Mikrofloranın bir parçası olan probiyotik bakteriler hızlı gelişme ve bağırsak duvarına yapışma özelliğine sahiptir ve böylece vücut dışına atılmayı önleyebilirler (Hattori & Taylor, 2009).

Probiyotikler ise, gastrointestinal sistem (GİS)'de bir veya sınırlı sayıda bakterinin gelişimini ve/veya aktivitesini seçici olarak uyurarak konakçıyı faydalı bir şekilde etkileyen ve böylece konakçının durumunu iyileştiren sindirilemeyen gıda bileşenleri olarak tanımlanmaktadır. Bu fonksiyonel gıda bileşenleri, fruktooligosakkaritler (oligofruktoz ve inülin), galaktooligosakkaritler (laktuloz) ve glukove ksilo-oligosakkaritler olarak ayrılan oligosakkaritleri içerir. Probiyotiklerin temel özellikleri, kolonik mikroflora fermentasyonuna duyarlı kalırken insan vücudu tarafından üretilen sindirim enzimlerine karşı dirençli olmalarıdır (Gibson & Roberfroid, 2008). Probiyotik ve probiyotiklerin sinbiyotik olarak adlandırılan bir kombinasyonunun sinerjik etkiler gösterdiğine inanılmaktadır. Yani, sinbiyotikler probiyotikler aracılığıyla faydalı bağırsak mikroflorasının gelişimini etkilerken, prebiyotikler patojenik bakterilerin büyümesini engeller (Wasilewski ve ark., 2015). Probiyotikler, bağırsak mikrobiyomunu modüle ederek sağlık açısından çeşitli faydalar sağlamaktadır. Ancak canlılık kontrolleri gibi teknolojik sınırlamalar, gıda ve ilaç sektörlerinde tam anlamda potansiyel uygulamalarını engellemiştir. Bu nedenle odak noktası yavaş yavaş canlı probiyotik bakterilerden canlı olmayan paraprobiyotiklere ve/veya postbiyotikler olarak adlandırılan probiyotiklerden türetilmiş biyomoleküllere doğru kaymaktadır (Nataraj ve ark., 2020).

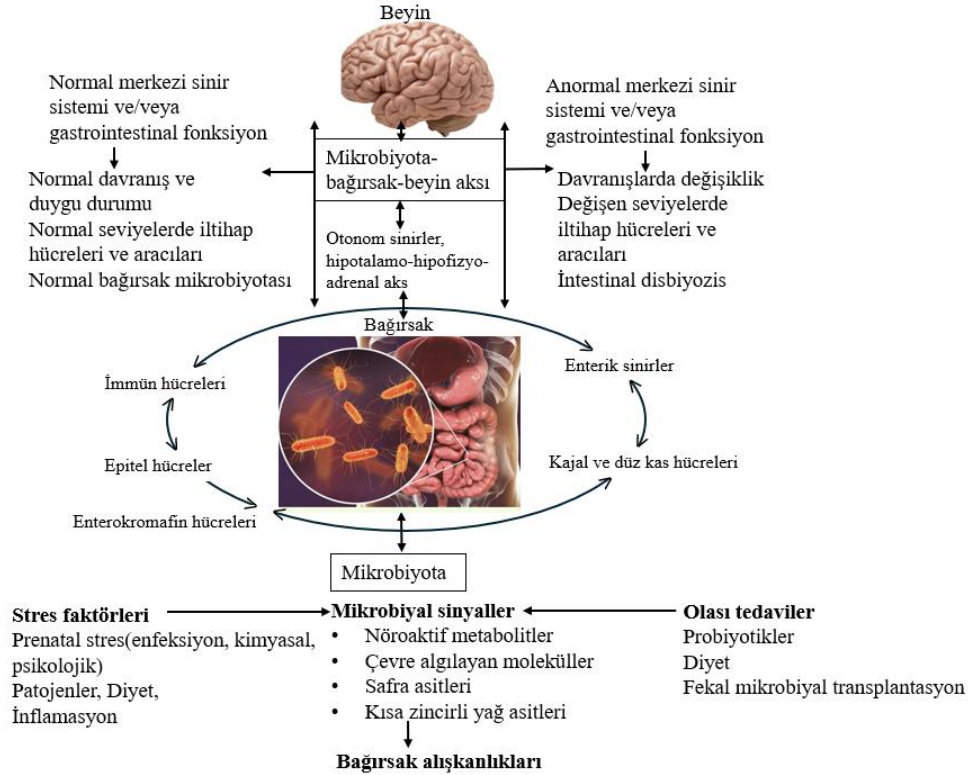
Son yıllarda bilim insanları özellikle bağırsak-beyin aksının yanı sıra probiyotiklerin sinir sistemi üzerindeki etkisiyle de ilgilenmektedir. Bu da psikobiyotik kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur (Cichońska ve ark., 2023). Psikobiyotikler, dinamik mikrobiyota-bağırsak-beyin çapraz iletişimi yoluyla konağın ruh sağlığı üzerinde fayda sağlayan yeni bir probiyotik mikroorganizma sınıfını içermektedir (Casertano ve ark., 2022). Probiyotik takviyeleri veya probiyotik içeren gıdalar, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu ve işlevselliğini modüle ederek konakçı sağlığını belirlemede etkili bir beslenme stratejisi olarak önerilmektedir. Üstelik bazı probiyotik suşlarının potansiyel nörotropik aktivitesi, uygun miktarda tüketildiğinde 'mikrobiyota-bağırsak-beyin aksı' yoluyla psikolojik sıkıntı çeken hastalarda sağlık açısından fayda sağladıkları bildirilmiştir (Dinan ve ark., 2013).

Bu derleme psikobiyotikler, özellikleri, etki mekanizmaları ve süt ürünlerindeki potansiyel kullanımları gibi konularda bilgileri ortaya koyarak bu alandaki yetersiz sayıda olan insan çalışmalarına ışık tutacaktır.

2. Bağırsak Mikrobiyotası ve Beyin İlişkisi

İrritabl bağırsak sendromu veya inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi sindirim sistemi ile ilgili rahatsızlıklar ile depresyon ve anksiyete başta olmak üzere ruhsal bozuklukların sıklıkla bir arada görülmesi, GİS ile merkezi sinir sistemi (MSS) arasında genellikle bağırsak-beyin aksı olarak adlandırılan özel bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (Fichna & Storr, 2012). GİS'de yaşayan tüm mikrobiyal suşlar ve genomları bağırsak mikrobiyomuna dahildir. Bağırsak mikrobiyomunun sağlıklı ve sürekli kolonizasyonu sayesinde, bireyin sağlığının korunmasında beyin ve bağırsağın iş birliği çabaları için önemli olan karşılıklı bir bağırsak-beyin ortaklığı gelişir (Mohammad ve ark., 2022). Bağırsak-beyin aksı sistemi, GİS'deki mikrobiyotayı içeren ve enterik sinir sistemi yoluyla beyne bağlanan karmaşık bir prosedürdür. Bağırsak-beyin aksı, bağırsak ve beyin arasındaki nöral, hormonal ve immünolojik sinyalleşmeyi entegre eden ve bağırsak mikrobiyotasına ve metabolitlerine beyne erişmek için potansiyel bir yol sağlayan bir iletişim sistemidir. Bu iletişim sistemi çift yönlüdür ve beynin gastrointestinal işlevleri (hareketlilik, salgı ve müsin üretimi gibi) ve bağışıklık işlevlerini (mukozal bağışıklık sistemi hücreleri tarafından sitokin üretiminin modülasyonu dahil) etkilemesini

sağlar (Mayer, 2011). Mikrobiyota-bağırsak-beyin aksı (MBBA)'da gerçekleşen çift yönlü iletişim Şekil 1'de verilmiştir.



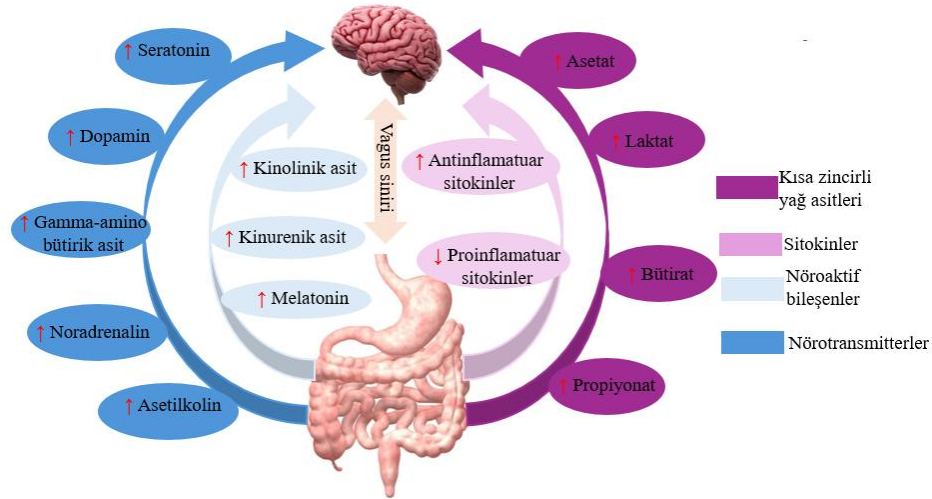
Şekil 1. Mikrobiyota-bağırsak-beyin aksında gerçekleşen çift yönlü iletişim (Mayer ve ark., 2015; Wasilewski ve ark., 2015).

Nöronal mekanizmalar arasında serotonin, asetilkolin ve kortikotropin salgılatıcı faktör gibi çeşitli nörotransmitterler ve nöromodülatörler içeren enterik sinir sistemi yer almaktadır. Enterik sinir sistemi, stres koşulları altında bağırsak bariyerinin geçirgenliğinin artmasına katkısı nedeniyle özellikle dikkat çekicidir. MBBA'nın bir diğer bileşeni olan otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik dallardan oluşur. Çeşitli çalışmalar, proinflamatuvar sitokinlerin, beynin soliter kanal çekirdeği gibi belirli bölgelerine uyarılar ileten afferent sinir liflerinin aktivasyonu yoluyla MSS üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (Long-Smith ve ark., 2020).

Mikrobiyotanın bağırsak-beyin sinyalizasyonunu nasıl etkilediğine ilişkin mekanizmalar yapılan son çalışmalarla açıklığa kavuşmuştur. Bu mekanizmalar, triptofan metabolizmasındaki değişiklikler ve spesifik mikrobiyal nöroaktif metabolitlerin üretimi yoluyla mikrobiyal bileşimdeki değişiklikleri, bağırsak aktivasyonunu, vagus sinir sinyalini içermektedir (Gao ve ark., 2018). Buna ek olarak, bakteriler aynı yollar aracılığıyla beta amiloid fibril oluşumunun engellenmesi ve antioksidan özellik dahil olmak üzere çeşitli diğer nöroprotektif işlevler de sağlamaktadır. Psikobiyotikler vagus siniri yoluyla ve kısa zincirli yağ asitleri, enteroendokrin hormonlar, sitokinler ve nörotransmitterler dahil olmak üzere birçok metabolitin etkisiyle hareket eder (Şekil 2) (Sharma ve ark., 2021).

Psikobiyotikler asetat, bütirat, laktat ve propiyonat gibi kısa zincirli yağ asitlerinin seviyesinde artışa neden olurlar ve bu yağ asitleri mukozal astarın endokrin hücreleriyle etkileşime girerek kolesistokin peptid tirozin-tirozin ve glukagon-benzeri peptid-1 hormonlarının üretimini katalize eder. Probiyotiklerle karşılaştırıldığında prebiyotiklerin bu konuda daha güçlü etkileri olabilmektedir. Kısa zincirli yağ asitleri ve hormonlar daha sonra sinir sistemini etkilemek için vücutta dolaşır (Sarkar ve ark., 2016).

Lactobacillus ve *Bifidobacterium* türü probiyotikler ortamdaki prebiyotikleri kullanarak proinflamatuvar sitokin seviyesini azaltarak, antinflamatuvar sitokin seviyesinin artmasını sağlar. Bu durum bağırsak bütünlüğünün korunarak bakterilerin bağırsak ortamından çıkıp doku ve organlarda enfeksiyon oluşturmaya önlenmektedir (Sarkar ve ark., 2018).



Şekil 2. Psikobiyotiklerin etki şekli (Sharma ve ark., 2021).

Enterik sinir sistemi ve MSS'yi birbirine bağlayan vagus siniri, bağırsaktaki dendritik hücrelerle ilişkili nöropeptit sensörleri tarafından algılanan endotoksinler, peptitler ve inflamatuvar sitokinler gibi çeşitli bakteriyel metabolitler tarafından uyarılır ve daha sonra beyne sinyaller iletir (Long-Smith ve ark., 2020).

Psikobiyotik bakteriler aynı zamanda sindirilmeyen liflerin metabolizması aracılığıyla çeşitli nörotransmitterlerin üretilmesini stimüle etmektedir. Bu nörotransmitterler arasında dopamin ve noradrenalinin üretimi *Bacillus* türleri tarafından stimüle edilirken, noradrenalin ve serotoninin *Escherichia* türleri, gama aminobütirik asit (GABA)'in *Bifidobacteria*, serotoninin *Enterococci* ve *Streptococci* ve asetil kolin ve GABA'nın ise *Lactobacilli* familyasına ait bakteriler tarafından stimüle edildiği bilinmektedir. Enterik sinir sistemi, çeşitli nörotransmitterleri kullanan oldukça karmaşık bir ağdır ve bu nedenle seviyelerdeki bir dengesizlik, sistemin işleyişini etkileyerek MSS'ye ulaşan sinyallerin değişmesine neden olabilir (Sharma ve ark., 2021).

Stres veya depresyon gibi duygusal faktörler, bağırsak-beyin aksı yoluyla inflamatuvar bağırsak hastalıkları (en yaygın olanları Crohn hastalığı ve ülseratif kolittir) ve irritabl bağırsak sendromu gibi kronik gastrointestinal hastalıkların doğal seyrini etkilemektedir. Stresin bağırsak epitelinin bütünlüğünü etkilediği ve bağırsak hareketliliğini, salgılarını ve müsin üretimini etkilediği, böylece yerleşik bakterilerin habitatını bozduğu ve mikrobiyal kompozisyon veya aktivitede değişiklikleri teşvik ettiği gösterilmiştir (Collins & Bercik, 2009).

3. Psikobiyotik Mikroorganizmaların Bazı Potansiyel Türleri

Psikobiyotikler terimi, ilk kez 2013 yılında Timothy Dinan ve çalışma arkadaşları tarafından, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde potansiyel bir yaklaşıma işaret eden yeni bir probiyotik grubu olarak tanımlanmıştır (Dinan ve ark., 2013). Psikobiyotikler, yeterli miktarda alındıklarında zihinsel veya psikotik bozuklukları olan hastalarda sağlık yararları sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Glutamat, serotonin ve GABA gibi nörotransmitterleri ve bazı proteinleri modüle ederek nöral inhibitör ve eksitator dengenin, hafıza sürecinin ve bilişsel işlevlerin düzenlenmesinde hayati bir işleve sahip oldukları rapor edilmiştir. *Lactiplantibacillus (L.) plantarum* subsp. *plantarum*, *Levilactobacillus (L.) brevis*, ve *Bifidobacterium (B.) dentium* gibi bazı *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşları serotonin ve GABA üretmektedir (Jostins ve ark., 2012). Ayrıca *Lactobacillus odontolyticus* ve *L. plantarum* subsp. *plantarum* gibi laktobasillerin asetilkolin ürettiği bilinmektedir (Roshchina, 2016). Son zamanlarda, mikroorganizmaların bağırsaktaki serotonin sentezini düzenleyebildiği de keşfedilmiştir (Yano ve ark., 2015). Bu bağlamda probiyotiklerin psikobiyotik olarak potansiyellerini incelemek oldukça önemlidir. Nörolojik durumlar üzerindeki etkilerine ilişkin bazı suşlar Çizelge 1'de sunulmuştur.

Çizelge 1. Nörolojik durumlarda etkileri tanımlanmış bazı probiyotik suşların listesi (Misra & Mohanty, 2019)

Nörolojik durum		
Depresyon ve stres	Depresyon ve anksiyete	Stres ve anksiyete
<i>B. breve</i> 1205 <i>B. longum</i> NCC3001 <i>B. longum</i> 1714 <i>L. fermentum</i> NS9	<i>L. helveticus</i> <i>L. rhamnosus</i>	<i>B. bifidum</i> <i>B. bifidum</i> W23 <i>B. lactis</i> W52 <i>L. lactis</i> W58 <i>L. acidophilus</i> <i>L. acidophilus</i> W37 <i>L. lactis</i> W19 <i>L. brevis</i> W63 <i>L. salivarius</i> W24 <i>L. helveticus</i> NS8 <i>L. casei</i> W56 <i>L. casei</i>

Lactobacillus ve
Bifidobacterium türlerine
ait bazı probiyotik suşlar

4. Psikobiyotik Olarak Bağırsak Mikroorganizmaları

Yetişkin insan bağırsak mikrobiyomu, bakteriler, virüsler, mantarlar, arkealar ve protozoa dahil olmak üzere yaklaşık 10^{13} - 10^{14} mikroorganizma içerir (Thursby & Juge, 2017). Mikrobiyotanın bileşimi her birey için özgündür ve bağırsak ortamındaki değişiklikler, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıklarıyla ilgili çeşitli faktörlerin sonucudur. Bağırsak mikrobiyotasının işlevleri metabolik, trofik ve koruyucu işlevler olmak üzere üç kategoride tanımlanabilir. Metabolik işlev, sindirilmeyen gıda artıklarının ayrıştırılması ve B vitaminleri ile K vitamini üretimi ile gerçekleştirilir. Trofik işlevler, enterositlerin olgunlaşması ve değişimi ile ilgili süreçlere katılarak bağırsak epitelinin sıklığını kontrol etmeyi içerirken, mikrobiyotanın aktivite açısından etkileşimi gastrointestinal motor beceri işlevinin bir başka örneğidir (Shi & Walker, 2015).

Lactobacillus (*L.*) *acidophilus*, *Lacticaseibacillus* (*L.*) *casei*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium* (*B.*) *longum*, *Bifidobacterium* (*B.*) *bifidum*, *Escherichia*, *Bacillus*, *Saccharomyces*, *Candida*, *Streptococcus* ve *Enterococcus* gibi bazı bağırsak mikroorganizmaları serotonin, norepinefrin ve GABA gibi nörotransmitterler üretebilmektedir. Ayrıca endokannabinoid reseptörleri gibi nörokimyasal reseptörlerin ekspresyonunu modüle edebilir ve psikotropik etkilerle (antidepresan ve anksiyolitik) sonuçlanan varsayılan beyin-bağırsak aksı üzerinde etki edebilirler. Bağırsak mikroorganizmalarının psikolojik sorunlara iyi geldiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Örneğin *Lactobacillus* (*L.*) *helveticus* R0052 ve *B. longum* R0175 (Probio'Stick®) suşlarından oluşan probiyotik kombinasyonunun bir aylık süre boyunca oral uygulanmasının depresyon, öfke, anksiyeteyi iyileştirdiği ve stres hormonu kortizol seviyesini düşürdüğü de bildirilmiştir (Messaoudi ve ark., 2011). Ayrıca fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemeyi içeren plasebo kontrollü küçük bir çalışma da *Bifidobacterium* (*B.*) *animalis* subsp *lactis*, *Streptococcus* (*S.*) *thermophilus*, *Lactobacillus* (*L.*) *delbrueckii* subsp. *bulgaricus* ve *Lactococcus* (*L.*) *lactis* subsp *lactis* içeren fermente bir gıdanın bir aylık tüketiminin başlangıç seviyesine kıyasla beyin aktivitesini etkileyebileceğini göstermiştir (Tillisch ve ark., 2013).

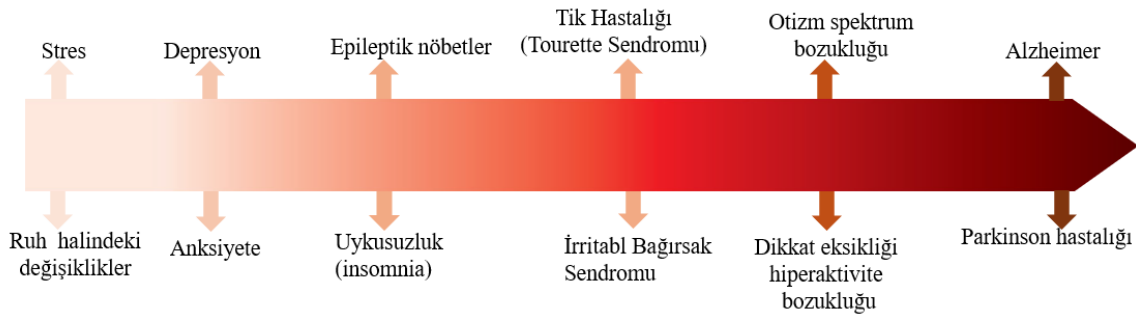
5. Psikobiyotiklerin Özellikleri ve İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Bağırsak mikroorganizmaları, MSS tarafından kontrol edilen süreçleri dolaylı olarak etkilemektedir. Bu, bağışıklık sistemini, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini, nörotransmitterleri ve kısa zincirli yağ asitleri, yani bütirat, asetat ve propiyonat gibi metabolitlerin sentezini modüle ederek gerçekleştirilir. Mevcut veriler, kısa zincirli yağ asitlerinin kan-beyin bariyerini geçme kabiliyetleri nedeniyle mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini ve beynin fizyolojisini büyük ölçüde etkilediğini göstermektedir. Ayrıca bağırsak bariyerinin düzgün çalışması ve bütünlüğünün korunması için de kritik öneme sahiptirler (Sarkar ve ark., 2016).

Bağırsaklar süper organizmalara, yani bakteriler, arkeler, virüsler ve ökaryotik organizmalar da dahil olmak üzere mikroorganizmaların bir koleksiyonu olan bağırsak mikrobiyotasına ev sahipliği yapar. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve işlevleri, her bir sistemin çalışmasının yanı sıra tüm vücudu da etkiler (Milani ve ark., 2017). Örneğin, bu organizmalar sindirim sürecinde, gıdalardan enerji elde edilmesinde ve sindirilmemiş gıda artıklarının fermente edilmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Hamaker & Tuncil, 2014). Bağırsak mikrobiyotası ayrıca B grubu ve K vitamini de dahil olmak üzere vitaminlerin sentezinden de sorumludur (Das ve ark., 2019). Bu nedenle, bağırsak mikrobiyotasının homeostazi bozulduğunda, bir bağırsak disbiyozu durumu oluşur. Bu durumun enflamatuvar bağırsak hastalıkları, iritabl bağırsak sendromu ve ince bağırsakta bakterilerin aşırı çoğalmasının yanı sıra obezite, diyabet ve kanser gibi uygarlık hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Walsh ve ark., 2014). Ayrıca, son yıllarda yapılan araştırmalar depresyon gibi ruhsal hastalıklar ile bağırsak mikrobiyotası arasında bir bağlantı olduğunu açıkça göstermektedir (Quigley, 2017).

Psikobiyotikler sadece nöroimmün aksları modüle etmekle kalmaz, aynı zamanda hafıza, öğrenme ve genel davranış gibi bilişsel süreçleri de etkiler. Bu tespit, bakteriler ve insan vücudu arasındaki mevcut simbiyoz paradigmasında değişikliklere yol açmıştır. Son raporlara göre, bu ilişki saf simbiyozdan ziyade kommensalizme benzemektedir (Sharma ve ark., 2021).

Psikobiyotiklerin etki mekanizmalarını tanımlarken bahsedilmesi gereken önemli bir husus da sinir sisteminin yapısıdır. Mikroglia, MSS'ye ait nöronal olmayan hücreler topluluğudur ve glial hücrelerin %5-20'sini oluşturur. Bağırsak mikrobiyotasının ruh sağlığı üzerindeki etkisi bağlamında özellikle önemli bir gerçek, mikroglial hücrelerin sitokin salgılaması ve bir dereceye kadar enflamatuvar yanıtı aktive etmekten sorumlu olmasıdır (Mossad ve ark., 2022). Psikobiyotiklerin nörolojik hastalıklar için tedavi potansiyeli kapsamı, ruh hali değişimleri, anksiyete ve stres gibi orta şiddette rahatsızlıklar ile Alzheimer ve Parkinson gibi daha ağır rahatsızlıklara kadar uzanmaktadır (Sharma & Bajwa, 2021). Psikobiyotiklerin terapötik potansiyelinin spektrumu Şekil 3'te gösterilmektedir.



Şekil 3. Terapötik potansiyelleri açısından psikobiyotiklerin kapsamı (Sharma ve ark., 2021).

Yapılan bir çalışmada probiyotik türü *L. plantarum* P-8 suşunun 12 hafta boyunca tüketmenin stresli yetişkinlerin stresini ve kaygısını hafifletebildiği belirtilmiştir (Ma ve ark., 2021). Kronik stres, genellikle stres hormonu olarak bilinen yüksek kortizol seviyeleri ile de ilişkilidir. Kortizol, adrenal korteks tarafından üretilen bir steroid hormondur ve insan vücudundaki glikoz seviyelerinin düzenlenmesinde rol oynayan bileşikler olan glukokortikosteroidler olarak bilinen gruba aittir. Tüm sinirsel, hormonal ve dolaşım ile ilgili mesajlar bağırsak-beyin aksı yoluyla bağırsaklara ulaşır. Bu mesajlar mast hücrelerinin aktivasyonuna ve bağırsak bariyerinin işlevlerinde değişikliklere neden olur. Otonom sinir sisteminin aktivasyonu kortizol ve tümör nekroz faktörü-alfa, interlökin-8 veya interlökin-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin konsantrasyonunda artışa neden olur. Bu gibi durumlarda, psikobiyotik müdahale kan kortizol konsantrasyonunu azaltmada çok yardımcı olabildiği belirtilmiştir (Wu ve ark., 2021).

6. Psikobiyotiklerin Süt Ürünlerindeki Bazı Uygulamaları

Belvitge Üniversite Hastanesi (Barselona, İspanya) Psikiyatri Bölümü uzmanları, psiko-duygusal patolojileri doğrudan yeme bozukluklarıyla ilişkilendirmiştir. Hastaların %38'inden fazlasında

aşırı yeme ve dengesiz beslenmeyle ilişkili olarak artan anksiyete gözlemlendiği rapor edilmiştir (Fernández-Aranda ve ark., 2020). Yeterli beslenmenin oluşması için beslenme uzmanları, bağışıklık ve sinir sistemlerinin tam olarak çalışmasını sağlayan belirli bileşenlerin tüketiminin günlük olarak izlenmesi gerektiğine dikkat çekmektedir. Bu tür bileşenlerin özellikle süt proteinleri ve fermente süt ürünlerinde bulunan probiyotik kültürler olduğunu rapor etmişlerdir (Agarkova ve ark., 2021).

Neredeyse her diyet önerisinde yer alan süt ve süt ürünleri özellikle fermente sütler probiyotikler için en uygun taşıyıcılar olarak kabul edilmektedir (Soccol ve ark., 2010). Yoğurt, peynir veya dondurma probiyotik taşımak için sıklıkla kullanılan süt ürünlerinden bazılarıdır (Granato ve ark., 2010). Bunun başlıca nedeni, bu ürünlerin büyük miktarda protein, yağ ve laktoz içeren fizikokimyasal bileşimlerinin yanı sıra yüksek tamponlama kapasiteleridir. Bu faktörler probiyotik bakterilerin GİS'den geçişleri sırasında korunmalarını sağlar (Barros ve ark., 2020; Kumar ve ark., 2022). Aynı zamanda süt ürünleri probiyotik ve psikobiyotiklerin gelişimi için iyi bir matris sağlamaktadır. Fermente süt ürünlerinde psikobiyotikler, yalnızca fermentasyondan hemen sonra değil aynı zamanda depolamadan sonra da mikroorganizmaların terapötik dozda (1×10^6 kob/ml'nin üzerinde) kalması mükemmel bir avantajdır (Mirković ve ark., 2021).

Ayrıca, esas olarak laktobasillerin ve bifidobakterilerin aktivitelerine odaklanan geniş bir çalışma yelpazesinde potansiyel psikobiyotik etkiler rapor edilmiştir. Bu bağlamda *L. casei* suşu Shirota psikobiyotik potansiyelinin araştırıldığı ilk suşlardan biridir. Benton ve ark. (2007), *L. casei* suşu Shirota (1×10^8 kob/ml) ile fermente edilmiş sütün, başlangıçta, 10 ve 20 günlük tüketimden sonra tüketimden sonra farklı testlerle deneklerin ruh hali ve bilişi üzerindeki etkisini ölçmüştür. Ruh halinde genel bir iyileşme bulmuşlar, ancak hafıza ölçümleriyle ilgili önemli bir sonuç elde edememişlerdir (Benton ve ark., 2007). Bu suş ayrıca Kato-Kataoka ve ark. (2016) tarafından akademik stres altındaki öğrencilere uygulanan fermente bir süt ürününde de çalışılmıştır. Bu çalışmada, 8 hafta boyunca *L. casei* suşu Shirota ($>1 \times 10^9$ kob/ml) içeren 100 ml fermente süt alımının, plasebo grubunununkine kıyasla fekal serotonin seviyelerini artırdığı bildirilmiştir. Ayrıca, günlük fermente süt alımı, fiziksel semptomların (strese yanıt olarak) yaşandığı toplam gün sayısını ve stresli durumlarda bu semptomları yaşayan deneklerin oranını önemli ölçüde azaltmıştır.

Başka bir çalışmada, sağlıklı orta yaşlı yetişkinlere 8 hafta boyunca, bilişsel işlev üzerindeki etkilerini belirlemek için 190 g *L. helveticus* ile fermente edilmiş ve laktonadekapeptit içeren süt içeceği verilmiş ve nöropsikolojik durumları değerlendirilmiştir. Sonuçlar, plasebo grubuna kıyasla süt içeceği alan katılımcıların toplam puanında, dikkat puanında ve gecikmeli bellek puanında önemli bir iyileşme olduğunu göstermiştir (Ohsawa ve ark., 2018). Benzer şekilde, *L. helveticus* R0052 gibi probiyotiklerin stresle ilişkili bozuklukların ilaç dışı tedavisinde kullanımını destekleyen bulgular bulunmaktadır (Edebol Carlman ve ark., 2022).

Kanada'da McMaster Üniversitesi Psikiyatri ve Davranışsal Sinir Bilimleri Bölümü'nde, bağırsak mikrobiyotasının MSS'nin işlevini etkileme kabiliyeti kanıtlanmış ve çeşitli probiyotik kültürler üzerinde çalışılmıştır. *Limosilactobacillus (L.) reuteri* ile fermente edilmiş sütü 9 gün boyunca alan sıçanlarda, bağırsağın kas zarındaki antihipertansif nöronların aktivitesi artmıştır. Bu da *L. reuteri*'nin bağırsak hareketliliği üzerindeki doğrudan etkisini göstermektedir (Kunze ve ark., 2009).

Aynı zamanda, *L. acidophilus*, *L. casei*, *B. bifidum* ve *Limosilactobacillus fermentum* (her biri için 2×10^9 kob/g) içeren fermente sütün potansiyel psikobiyotik etkiler gösterdiği Akbari ve ark. (2016) tarafından bildirilmiştir. Alzheimer hastalarına 12 hafta boyunca günde 200 ml probiyotik fermente süt uygulamışlardır. Ayrıca, tedaviden önce ve sonra tüm deneklerde mini zihinsel durum muayenesi yapılmış ve puanlamalar kaydedilmiştir. Fermente süt tüketen hastalar, plasebo grubuna kıyasla yapılan puanlamalarda anlamlı bir iyileşme gösterdiği rapor edilmiştir.

Tillisch ve ark. (2013) sağlıklı kadınlar tarafından fermente süt tüketiminin beyin içsel bağlantısını veya duygusal dikkat görevlerine verilen tepkileri değiştirip değiştirmediğini araştırmıştır. Fermente süt *B. animalis* subsp *lactis* (1.25×10^{10} kob/porsiyon), *S. thermophilus*, *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus* (1.2×10^9 kob/porsiyon) ve *L. lactis* subsp *lactis* (1.2×10^9 kob/porsiyon) içermektedir. 4 haftalık kronik 125 g fermente süt tüketiminden sonra katılımcılara manyetik rezonans görüntüleme yapılmıştır. Formülasyonun, geniş bir beyin ağının duyarlılığını modüle ettiği ve duyu ve hislerin merkezi olarak işlenmesini kontrol eden beyin bölgelerinin aktivitesini etkilediği bildirilmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada, petrokimya işçilerinde *L. acidophilus* LA5 ve *Bifidobacterium lactis* BB12 (1×10^7 kob/g) içeren probiyotik yoğurdun ruh sağlığı ve hipotalamik-hipofiz-adrenal aksı üzerindeki etkisi analiz edilmiştir. Ruh sağlığını ölçmek için genel sağlık anketi ve depresyon anksiyete

ve stres ölçeği skorları parametre olarak kullanılmıştır. Kişilere 6 hafta boyunca 100 g probiyotik yoğurt verilmiştir. Serum kinürenin, triptofan, nöropeptid Y, kortizol ve adrenokortikotropin hormonu seviyelerini ölçmek için kan örnekleri alınmıştır. Elde edilen sonuçlar, probiyotik yoğurt uygulamasının ruh sağlığı üzerinde olumlu bir etkisi olduğu, ancak hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini etkilemediği; sağlık anketi ile depresyon anksiyete ve stres ölçeği puanlarında önemli bir iyileşme olduğunu göstermiştir (Mohammadi ve ark., 2016).

Fermente bir süt ürünü olan kefirin fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, kefirinin farelerde mikrobiyota-bağırsak-beyin aksının belirli yönlerini modüle edebileceğini rapor edilmiştir. Farelere 3 hafta boyunca oral sindirim yoluyla iki farklı kefir verilmiştir. Açık alan testi, stres kaynaklı hipertermi testi ve zorunlu yüzme testi gibi çeşitli testler ve bağırsaktaki sistemik bağışıklık ve serotonin seviyelerinin ölçümleri değerlendirilmiştir. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası dışkı maddesinin metagenomik dizilimi ve dışkı metabolom analizi ile incelenmiştir. İki kefir, farelerde hem tekrarlayan hem de ödülle ilişkili davranışları önemli ölçüde etkilemiştir. Ayrıca kefir tüketimi konakçı mikrobiyotasının bileşimini değiştirmiş ve sistemik bağışıklık ile kolonik serotonerjik sinyali farklı şekilde etkilemiştir. Ayrıca kefir tüketimi, *L. reuteri*'nin artan prevalansına bağlı GABA biyosentezi de dahil olmak üzere belirli bağırsak mikrobiyal fonksiyonel kapasitelerini etkilediği bildirilmiştir (van de Wouw ve ark., 2020). Benzer şekilde, bir bağırsak simbiyozu ve potansiyel psikobiyotik suş olan insan kaynaklı *L. reuteri* DSM 17938 asitle pıhtılaştırılmış taze yumuşak kuark tip peynir üretiminde kullanılmış ve peynir örneklerinin probiyotik suşun canlılığını koruduğu belirtilmiştir. Yeni nesil gıdaları temsil eden psikobiyotik içeren peynirlerin depresyon ve anksiyetesi olan bireylerin beslenmesine dahil edilebileceği vurgulanmıştır (Jovanović ve ark., 2023).

7. Ticari Durum ve Geleceğe İlişkin Endişeler

Probiyotik ürünler halihazırda küresel pazarda önemli bir talebe sahiptir. Probiyotiklere yönelik dünya çapındaki talep, sindirim sağlığına yönelik faydaları konusunda tüketiciler arasında artan farkındalık ve sağlıklı gıdalara yönelik talepteki yükselişin bir sonucu olarak önemli ölçüde artmaktadır. Probiyotiklerin yeni alt sınıfı olan psikobiyotikler, henüz emekleme aşamasında olmalarına rağmen, dünya çapında çeşitli şirketler tarafından piyasaya sürülen bir dizi ticari ürünle pazardaki yerlerini çoktan almışlardır. Ticari olarak mevcut psikobiyotik ürünlerden biri olan psikobiyotik PS128®, 2018 NutraIngredients-ASIA Ödülleri'nde 'Yılın Probiyotik Ürünü' ödülüne layık görülmüştür. Psikobiyotik potansiyele sahip en yaygın tüketilen bakteriler *L. plantarum* subsp. *plantarum*, *L. helveticus* ve *B. longum*'dur. Bunlara ek olarak, ZenBiotic ve Mood Plus gibi birkaç ürün sırasıyla 11 ve 14 psikobiyotik suş karışımına sahipken, Mood Super Strains, Mood Probiotic ve CalmBiotic gibi bazı ürünler 1 veya 2 suş kombinasyonuna sahiptir. Takviye başına canlı bakteri sayısı önemli bir parametredir. Psikobiyotik takviyelerin çoğu kapsül başına 30 milyar kob veya daha fazlasını içerirken, sadece birkaç takviye ürün 4 ila 15 milyar kob/kapsül canlı bakteri içermektedir (Sharma ve ark., 2021).

Psikobiyotiklerin özellikleri suşa özgüdür, bu nedenle her ürün formülasyonlarının ruh sağlığına faydalarını belirtmelidir. Bened Biomedicals, günlük Psychobiotic PS128 tüketiminin beyindeki dopamin ve serotonin konsantrasyonunu artırdığını ve zihinsel ve motor bozuklukları hafiflettiğini iddia etmektedir. Bu ürünün etkileri Otizm Spektrum Bozukluğu olan çocuklar üzerinde rapor edilmiş olup, randomize, çift kör çalışmaların sonuçları PS128'in plasebo grubuna kıyasla daha küçük çocuklarda (7-12 yaş arası) muhalefet ve meydan okuma davranışını önemli ölçüde azalttığını göstermiştir (Liu ve ark., 2019).

Brainbiotic adlı başka bir formül Natural Stacks şirketi tarafından satılmaktadır. Brainbiotic'teki *L. helveticus*, *L. plantarum* subsp. *plantarum*, *L. brevis* ve *B. longum* gibi probiyotik suşlar, beyin kaynaklı nörotrofik faktör artışı, hafıza geliştirme ve stresle ilgili semptomların hafifletilmesi ile ilişkilendirilmektedir. Formülasyon, bir Bağırsak-Beyin Aksını optimize edici olduğunu, beyin sisini yenebileceğini ve hafıza desteği sağlayabileceğini iddia etmektedir (Sharma ve ark., 2021).

Psikobiyotik araştırmaları önemli bir aşama kaydetmiş olsa da hala kat edilmesi gereken uzun bir yol vardır. Mekanizma yolunun bazı kısımları hala çok net değildir ve bu da çeşitli cevaplanmamış soruların gelişmesine yol açmıştır. Bunlardan bazıları şunlardır: Psikobiyotiklerle ilişkili doz-yanıt fonksiyonları nelerdir? Psikobiyotiklerin gözlemlenen faydalarının yanı sıra fark edilmeyen psikofizyolojik dezavantajları var mıdır? Uzun süre alındığında beyin herhangi bir şekilde psikobiyotiklere uyum sağlar mı? Çeşitli psikobiyotik etkilerin ortaya çıkma süresi nedir ve bu etkiler

ne kadar sürer? Gözlemlenen endişe verici önemli bir yan etki, probiyotik içeceklerin uygulanması aniden durdurulduğunda bazı faydalarının kısmen tersine dönmesidir. Bu, bazı durumlarda sürekli bir dozajın gerekli olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca psikobiyotiklerin diyet, genotip, cinsiyet ve yaş gibi faktörlere olan ilişkisi hala belirsizliğini korumaktadır (Sharma ve ark., 2021). Ek olarak, psikobiyotiklerin birçok özelliği suşa özgüdür ve belirli formülasyonlarla ilişkili güvenlik ve etkinlik bulguları diğer probiyotik ürünlere genelleştirilmemeli ve etkinliklerinin uygun şekilde kanıtlanmadığı daha geniş bir sağlık alanı için kullanım amacıyla reklamları yapılmamalıdır (Grover ve ark., 2012). Bu önemli bir endişe alanıdır ve bu nedenle, psikobiyotiklere ve bunların güvenliğine ilişkin gelecekteki herhangi bir sağlık iddiası, hedeflenen popülasyon üzerinde bilimsel temelli klinik çalışmalar yoluyla bilimsel kanıtlara dayanmalıdır.

8. Sonuç

Mevcut çalışmalar bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki ilişkiyi ve bunların sinyalizasyon yoluyla etkileşimini açıkça ortaya koymaktadır. Yapılan literatür analizi, bağırsak mikrobiyotasının durumu ile bir kişinin ruhsal sağlığı ve stresli durumlara dayanma yeteneği arasındaki bağlantıyı doğrulamıştır. Giderek artan sayıda bilimsel veri, psikobiyotiklerin, özellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerine ait bakteriler olmak üzere probiyotik bakterilerin depresyon, anksiyete ve stres üzerinde psikotropik bir etkiye sahip olduğunu ve bağırsak mikrobiyotasını yenileyebileceğini göstermektedir. Psikobiyotik probiyotiklerin yaygın kullanımını, bir dizi tehlikeli yan etkisi olan kimyasal antidepresanların tüketimini azaltmaya yardımcı olacağı düşünülmektedir. Psikobiyotiklerin süt ürünlerinde kullanımının zihinsel sağlığın korunması ve psikiyatrik rahatsızlıkların iyileştirilmesinde etkin bulunduğu ortaya konulmuştur. Ruhsal sağlığın korunmasında ve iyileştirilmesinde uygulanan farmakolojik tedavilere alternatif olarak psikobiyotik kullanımının düzenli hale getirilebilmesinde, psikobiyotiklerin süt ürünlerine takviyesinin oldukça önemli sonuçlar ortaya çıkaracağı öngörülmektedir.

Kaynakça

- Agarkova, Y., Fedotova, O., & Chilikin, A. (2021). The prospect of using natural psychobiotics in dairy products to stabilize the diet. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 677 (3), 032051. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/677/3/032051>
- Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar Kakhaki, R., Bahmani, F., Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Hamidi, G. A., & Salami, M. (2016). Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 256. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00256>
- Barros, C. P., Guimarães, J. T., Esmerino, E. A., Duarte, M. C. K., Silva, M. C., Silva, R., Ferreira, B. M., Sant'Ana, A. S., Freitas, M. Q., & Cruz, A. G. (2020). Paraprobiotics and postbiotics: concepts and potential applications in dairy products. *Current Opinion in Food Science*, 32, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.12.003>
- 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.
- Casertano, M., Fogliano, V., & Ercolini, D. (2022). Psychobiotics, gut microbiota and fermented foods can help preserving mental health. *Food Research International*, 152, 110892. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110892>
- Cichońska, P., Kowalska, E., & Ziarno, M. (2023). The survival of psychobiotics in fermented food and the gastrointestinal tract: A review. *Microorganisms*, 11(4), 996. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11040996>
- Collins, S. M., & Bercik, P. (2009). The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease. *Gastroenterology*, 136(6), 2003-2014. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.075>
- Das, P., Babaei, P., & Nielsen, J. (2019). Metagenomic analysis of microbe-mediated vitamin metabolism in the human gut microbiome. *BMC Genomics*, 20(208), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5591-7>

- Dinan, T. G., Stanton, C., & Cryan, J. F. (2013). Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biological Psychiatry*, 74(10), 720-726. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.001>
- Edebol Carlman, H. M., Rode, J., König, J., Repsilber, D., Hutchinson, A. N., Thunberg, P., Persson, J., Kiselev, A., Pruessner, J. C., & Brummer, R. J. (2022). Probiotic mixture containing *Lactobacillus helveticus*, *Bifidobacterium longum* and *Lactiplantibacillus plantarum* affects brain responses to an arithmetic stress task in healthy subjects: a randomised clinical trial and proof-of-concept study. *Nutrients*, 14(7), 1329. <https://doi.org/10.3390/nu14071329>
- Fernández-Aranda, F., Casas, M., Claes, L., Bryan, D. C., Favaro, A., Granero, R., Gudiol, C., Jiménez-Murcia, S., Karwautz, A., & Le Grange, D. (2020). COVID-19 and implications for eating disorders. *European Eating Disorders Review*, 28(3), 239. <https://doi.org/10.1002/erv.2738>
- Fichna, J., & Storr, M. A. (2012). Brain-gut interactions in IBS. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 127. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00127>
- Gao, J., Xu, K., Liu, H., Liu, G., Bai, M., Peng, C., Li, T., & Yin, Y. (2018). Impact of the gut microbiota on intestinal immunity mediated by tryptophan metabolism. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 8(13), 1-22. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00013>
- Gibson, G. R., & Roberfroid, M. (Eds.). (2008). *Handbook of Prebiotics*. Crc Press.
- Granato, D., Branco, G. F., Cruz, A. G., Faria, J. d. A. F., & Shah, N. P. (2010). Probiotic dairy products as functional foods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(5), 455-470. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2010.00120.x>
- Grover, S., Rashmi, H. M., Srivastava, A. K., & Batish, V. K. (2012). Probiotics for human health—new innovations and emerging trends. *Gut Pathogens*, 4, 1-14. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-4-15>
- Hamaker, B. R., & Tuncil, Y. E. (2014). A perspective on the complexity of dietary fiber structures and their potential effect on the gut microbiota. *Journal of Molecular Biology*, 426(23), 3838-3850. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.07.028>
- Hattori, M., & Taylor, T. D. (2009). The human intestinal microbiome: a new frontier of human biology. *DNA Research*, 16(1), 1-12. <https://doi.org/10.1093/dnares/dsn033>
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., & Salminen, S. (2014). The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Jostins, L., Ripke, S., Weersma, R. K., Duerr, R. H., McGovern, D. P., Hui, K. Y., Lee, J. C., Schumm, L. P., Sharma, Y., Anderson, C. A., Essers, J., Mitrovic, M., Ning, K., Cleynen, I., Theatre, E., Spain, S. L., Raychaudhuri, S., Goyette, P., Wei, Z., . . . Cho, J. H. (2012). Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*, 491(7422), 119-124. <https://doi.org/10.1038/nature11582>
- Jovanović, M., Vojvodić, P., Tenji, D., Tomić, N., Nešić, J., Mitić-Ćulafić, D., & Miočinović, J. (2023). Cheese fermented with human-derived *Limosilactobacillus reuteri* DSM 17938 and mushroom powders: A novel psychobiotic food with enhanced bioactivity and sensory acceptability. *Fermentation*, 9(8), 745. <https://doi.org/10.3390/fermentation9080745>
- Kato-Kataoka, A., Nishida, K., Takada, M., Suda, K., Kawai, M., Shimizu, K., Kushiro, A., Hoshi, R., Watanabe, O., Igarashi, T., Miyazaki, K., Kuwano, Y., & Rokutan, K. (2016). Fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota prevents the onset of physical symptoms in medical students under academic examination stress. *Beneficial Microbes*, 7(2), 153-156. <https://doi.org/10.3920/BM2015.0100>
- Kumar, M. R., Azizi, N. F., Yeap, S. K., Abdullah, J. O., Khalid, M., Omar, A. R., Osman, M. A., Leow, A. T. C., Mortadza, S. A. S., & Alitheen, N. B. (2022). Clinical and preclinical studies of fermented foods and their effects on Alzheimer's disease. *Antioxidants*, 11(5), 883. <https://doi.org/10.3390/antiox11050883>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2009.00686.x>

- Liu, Y.W., Liang, M. T., Chung, Y.C. E., Huang, H.Y., Peng, W.S., Cheng, Y.F., Lin, Y.S., Wu, Y.Y., & Tsai, Y.C. (2019). Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on children with autism spectrum disorder in Taiwan: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*, *11*(4), 820. <https://doi.org/10.3390/nu11040820>
- Long-Smith, C., O'Riordan, K. J., Clarke, G., Stanton, C., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2020). Microbiota-gut-brain axis: new therapeutic opportunities. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *60*(1), 477-502. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023628>
- Ma, T., Jin, H., Kwok, L.Y., Sun, Z., Liang, M.T., & Zhang, H. (2021). Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota. *Neurobiology of Stress*, *14*, 100294. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100294>
- Mayer, E. A. (2011). Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(8), 453-466. <https://doi.org/10.1038/nrn3071>
- Mayer, E. A., Tillisch, K., & Gupta, A. (2015). Gut/brain axis and the microbiota. *The Journal of Clinical Investigation*, *125*(3), 926-938. <https://doi.org/10.1172/JCI76304>
- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J.-F., Rougeot, C., Pichelin, M., & Cazaubiel, M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, *105*(5), 755-764. <https://doi.org/10.1017/S0007114510004319>
- Milani, C., Duranti, S., Bottacini, F., Casey, E., Turrone, F., Mahony, J., Belzer, C., Delgado Palacio, S., Arboleña Montes, S., & Mancabelli, L. (2017). The first microbial colonizers of the human gut: composition, activities, and health implications of the infant gut microbiota. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, *81*(4), 10-1128. <https://doi.org/10.1128/mmbr.00036-17>
- Mirković, M., Mirković, N., Miočinović, J., Radulović, A., Paunović, D., Ilić, M., & Radulović, Z. (2021). Probiotic yogurt and cheese from ultrafiltered milk: Sensory quality and viability of free-living and spray dried *Lactiplantibacillus plantarum* 564 and *Lactiplantibacillus plantarum* 299v. *Journal of Food Processing and Preservation*, *45*(9), e15713. <https://doi.org/10.1111/jfpp.15713>
- Misra, S., & Mohanty, D. (2019). Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *59*(8), 1230-1236. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1399860>
- Mohammad, F. K., Palukuri, M. V., Shivakumar, S., Rengaswamy, R., & Sahoo, S. (2022). A computational framework for studying gut-brain axis in autism spectrum disorder. *Frontiers in Physiology*, *13*, 760753. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.760753>
- Mohammadi, A. A., Jazayeri, S., Khosravi-Darani, K., Solati, Z., Mohammadpour, N., Asemi, Z., Adab, Z., Djalali, M., Tehrani-Doost, M., & Hosseini, M. (2016). The effects of probiotics on mental health and hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional Neuroscience*, *19*(9), 387-395. <https://doi.org/10.1179/1476830515Y.0000000023>
- Mossad, O., Batut, B., Yilmaz, B., Dokalis, N., Mezö, C., Nent, E., Nabavi, L. S., Mayer, M., Maron, F. J. M., & Buescher, J. M. (2022). Gut microbiota drives age-related oxidative stress and mitochondrial damage in microglia via the metabolite N 6-carboxymethyllysine. *Nature Neuroscience*, *25*(3), 295-305. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01027-3>
- Nataraj, B. H., Ali, S. A., Behare, P. V., & Yadav, H. (2020). Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microbial Cell Factories*, *19*(1), 168. <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01426-w>
- Ohsawa, K., Nakamura, F., Uchida, N., Mizuno, S., & Yokogoshi, H. (2018). *Lactobacillus helveticus*-fermented milk containing lactononadecapeptide (NIPPLTQTPVVVPPFLQPE) improves cognitive function in healthy middle-aged adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, *69*(3), 369-376. <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1365824>
- Quigley, E. M. (2017). Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *17*, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0802-6>

- Roshchina, V. V. (2016). New trends and perspectives in the evolution of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. *Microbial Endocrinology: Interkingdom Signaling in Infectious Disease and Health*, 25-77. https://doi.org/10.1007/978-3-319-20215-0_2
- Sarkar, A., Harty, S., Lehto, S. M., Moeller, A. H., Dinan, T. G., Dunbar, R. I., Cryan, J. F., & Burnet, P. W. (2018). The microbiome in psychology and cognitive neuroscience. *Trends in Cognitive Sciences*, 22(7), 611-636. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.04.006>
- Sarkar, A., Lehto, S. M., Harty, S., Dinan, T. G., Cryan, J. F., & Burnet, P. W. (2016). Psychobiotics and the manipulation of bacteria–gut–brain signals. *Trends in Neurosciences*, 39(11), 763-781. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2016.09.002>
- Sharma, H., & Bajwa, J. (2021). Potential role and mechanism of probiotics. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 3616-3624. <http://annalsofrscb.ro/index.php/journal/article/view/472>
- Sharma, R., Gupta, D., Mehrotra, R., & Mago, P. (2021). Psychobiotics: The next-generation probiotics for the brain. *Current Microbiology*, 78, 449-463. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02289-5>
- Shi, H. N., & Walker, W. A. (2015). Development and physiology of the intestinal mucosal defense (Chapter 2). In J. Mestecky, W. Strober, M. W. Russell, B. L. Kelsall, H. Cheroutre, & B. N. Lambrecht (Eds.), *Mucosal Immunology* (pp. 9-29). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-415847-4.00002-1>
- Soccol, C. R., Vandenberghe, L. d. S., Spier, M. R., Medeiros, A. B. P., Yamaguishi, C. T., Lindner, J. D. D., Ashok Pandey, A. P., & Thomaz-Soccol, V. (2010). The potential of probiotics: a review. *Food Technology Biotechnology*, 48 (4) 413–434.
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823-1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
- 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), 1394-1401. e1394. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043>
- van de Wouw, M., Walsh, A. M., Crispie, F., van Leuven, L., Lyte, J. M., Boehme, M., Clarke, G., Dinan, T. G., Cotter, P. D., & Cryan, J. F. (2020). Distinct actions of the fermented beverage kefir on host behaviour, immunity and microbiome gut-brain modules in the mouse. *Microbiome*, 8, 1-20. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00846-5>
- Walsh, C. J., Guinane, C. M., O’Toole, P. W., & Cotter, P. D. (2014). Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Letters*, 588(22), 4120-4130. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2014.03.035>
- Wasilewski, A., Zielińska, M., Storr, M., & Fichna, J. (2015). Beneficial effects of probiotics, prebiotics, synbiotics, and psychobiotics in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(7), 1674-1682. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000364>
- Wu, S.-I., Wu, C.-C., Tsai, P.-J., Cheng, L.-H., Hsu, C.-C., Shan, I.-K., Chan, P.-Y., Lin, T.-W., Ko, C.-J., & Chen, W.-L. (2021). Psychobiotic supplementation of PS128TM improves stress, anxiety, and insomnia in highly stressed information technology specialists: a pilot study. *Frontiers in Nutrition*, 8, 614105. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.614105>
- Yano, J. M., Yu, K., Donaldson, G. P., Shastri, G. G., Ann, P., Ma, L., Nagler, C. R., Ismagilov, R. F., Mazmanian, S. K., & Hsiao, E. Y. (2015). Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161(2), 264-276. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.047>