



# Psikobiyotikler ve Yaşlı Sağlığı

## *Psychobiotics and Elderly Health*

● Nardane Düdükçü<sup>1</sup>, ● Serdal Ögüt<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aydın Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın

### ÖZ

Fizyolojik boyutuyla yaşlanma kronolojik yaşla birlikte görülen değişiklikleri ifade ederken, psikolojik boyutuyla yaşlanma; kronolojik yaş ilerledikçe görülen öğrenme, psikomotor aktivite, problem çözme ve kişilik özellikleri açısından insanın uyum kapasitesindeki değişimi ifade eder. Son yıllarda yaşam kalitesinin yükselmesiyle ortalama yaşam süresi, dolayısıyla yaşlılar arasında nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Yaşlanma süreci evrensel, ilerleyici, kademeli ve engellenemez olmasına rağmen, insan bağırsağı mikrobiyota hedefli yaşlanma yönetimi, sağlığı ve yaşlanmayı önlemede yeni bir yaklaşımdır. Yaşlı popülasyonda yeterli bilişsel ve fiziksel fonksiyonların sağlanması ve kronik hastalık riskinin azaltılması için beslenme büyük önem taşımaktadır. Sağlıklı ve dengeli beslenme adına, fonksiyonel besinlerin diyetle sokularak, diyetle ilişkili hastalık riskinin azaltılması hedeflenmiştir. Bu fonksiyonel besinlerden bir kaç da probiyotikler ve prebiyotiklerdir. Son yıllarda, 'psikobiyotikler' adı verilen yeni bir probiyotik alt sınıfı ortaya çıkmıştır. Bu psikobiyotikler ilk olarak uygun miktarlarda alındığında psikopatolojide olumlu psikiyatrik etkiler yaratan probiyotikler olarak tanımlanır. Bu yeni probiyotik sınıfının incelenmesi, özellikle yaşam süresinin uzamasıyla artan nörodejeneratif hastalıkların ve çeşitli psikiyatrik bozuklukların etkin yönetimi için umut ışığı oluşturmaktadır. Yaşlılıkta probiyotik kullanımının tavsiye edilmesinin, yaşlılıkta ilgili bazı sağlık problemlerinin tedavisine katkı sağlayacağı unutulmamalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Probiyotikler, yaşlı, diyet, besin, beslenme

### ABSTRACT

While aging with physiological dimensions refers to the changes seen with chronological age, on the other hand, aging with psychological dimensions refers to the change of humans' capacity to adaptively. Such as learning, psychomotor, problem-solving and personality traits. With the improvement of life quality in recent years, the average life expectancy and therefore the incidence of neurodegenerative diseases among the elderly have also increased. Although the aging process is universal, progressive, gradual and unstoppable, human gut microbiota-targeted aging management is a new approach to health and anti-aging. Nutrition plays a big factor in the elderly population with providing adequate cognitive and physical functions and when taking the right nutrition it also reduces the risk of chronic diseases. When adding functional foods into the diet, it can play a significant role to reduce the risk of diet-related diseases. Such as probiotics and prebiotics. In recent years, a new subclass of probiotics called 'psychobiotics' has emerged. These psychobiotics are defined as probiotics that, when taken in appropriate amounts, it creates positive psychiatric effects in human psychopathology. Examination of this new class of probiotics provides a glimmer of hope for the effective management of neurodegenerative diseases and various psychiatric disorders, especially with increasing life expectancy. Also, recommending the use of probiotics in old age will contribute to the treatment of some health problems related to aging.

**Keywords:** Probiotics, elderly, diet, food, nutrition

### Giriş

Dünyada yaşlı nüfus oranı her geçen yıl artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün kabul ettiği gibi 65-75 yaş arası erken yaşlılık, 75-85 yaş arası orta yaş evresi, 85 yaş ve sonrası ileri yaşlılık evresi olarak kabul edilmektedir (WHO 2011). Ülkemizdeki yaşlı nüfus, diğer yaş gruplarındaki nüfuslara göre daha yüksek bir hız ile artış göstermektedir. Türkiye oransal olarak yaşlı nüfus yapısına sahip ülkelere göre genç bir nüfus sayısına sahip görünse de, mutlak yaşlı sayısı oldukça fazladır. 65 yaş ve üstü nüfus oranı 2020 yılında %9,5 iken, 2025 yılında %11,0'e yükseleceği öngörülmektedir.

Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranının %10'u geçmesi nüfusun yaşlanmasının bir göstergesidir (TUİK 2021). Yaşlanma, doku ile organların işlevsel olarak etkinliğinin azalması ile karakterizedir (Öksüzökyar ve ark. 2016). Toplumsal zorluklar oluşturan ve bir halk sağlığı önceliği olan durumdur. Günümüzde yaşlı nüfusun artışına bağlı olarak yaşlanmayla ilişkili bilişsel fonksiyonun azalması önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. Son yıllarda yaşam kalitesinin yükselmesiyle ortalama yaşam süresi, dolayısıyla yaşlılar arasında nörodejeneratif hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Nörodejeneratif hastalıklar, sinir hücrelerinin ilerleyici kaybı ile meydana gelen

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Nardane Düdükçü, Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Aydın, Türkiye

**E-posta/E-mail:** nardane.1@icloud.com **Geliş tarihi/Received:** 07.12.2021 **Kabul tarihi/Accepted:** 04.04.2022

**ORCID ID:** 0000-0002-1839-6096

ve bu kayba bağlı olarak sinir sistemi fonksiyonlarının yitimine neden olan bir grup hastalık olarak tanımlanmaktadır (Prince ve ark.2015). Dünya çapında demans prevalansı 50 milyon civarındadır. 2015 Dünya Alzheimer Raporu'na göre, yaşlı bir yetişkinde bir tür demans gelişme ihtimali 65 yaşında %2-4 iken, 80 yaşında %15'e çıkmaktadır. Nüfus yaşlandıkça, mevcut tahminler 2050 yılına kadar 130 milyondan fazla vaka olacağını öngörmektedir (Patterson 2018). Türkiye ölüm ve ölüm nedeni istatistiklerine göre, Alzheimer hastalığından hayatını kaybeden yaşlıların sayısı, 2015 yılında 12 bin 59 iken, 2019 yılında 13 bin 498'e yükselmiştir. Alzheimer hastalığından ölen yaşlıların oranı 2015 yılında %4,3 iken bu oran 2019 yılında sayı olarak artış yaşansa da oransal bir değişim belirlenmemiştir (TUİK 2021)

Yaşlanma mekanizmalarını araştırmak, yaşlanmayı geciktirmek için yeni yöntemler geliştirilmektedir. Yaşlanan nüfusun yaşam süresini ve yaşam kalitesini iyileştirmek bu yöntemlerin temel amacını oluşturmaktadır (Li ve ark.2018). Yaşlanma ile ilişkili hastalıkların önlenmesi, yaşlı fonksiyonlarının iyileştirilmesi, sağlık durumunun korunması ve sağlıklı yaşam süresinin uzatılması, insanların yeni talepler oluşturmaya neden olmaktadır (Ling ve ark. 2020). Yaşlanma sırasında insan bağırsağı mikrobiyotasındaki patofizyolojik değişiklikler, bağışıklık yaşlanmasına ve enfeksiyon artışına neden olabilir bu durum, yaşlanma ile ilişkili nörodejeneratif hastalıklar, metabolik sendrom, enfeksiyon duyarlılığı ve nihayetinde yaşlanan nüfusun yaşam kalitesini etkileyen diğer koşulları hızlandırabilir (Kim ve Jazwinski 2018). Yaşlanma süreci evrensel, ilerleyici, kademeli ve engellenemez olmasına rağmen, insan bağırsağı mikrobiyota hedefli yaşlanma yönetimi, sağlığı ve yaşlanmayı önlemede yeni bir yaklaşımdır (Lee ve ark. 2012).

Beslenme, yaşlanmaya bağlı hastalıkların önlenmesinde, geciktirilmesinde ve tedavisinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Yaşlı popülasyonda yeterli bilişsel ve fiziksel fonksiyonların sağlanması ve kronik hastalık riskinin azaltılması için beslenme büyük önem taşımaktadır (Öğüt ve ark. 2008). Sağlıklı ve dengeli beslenme adına, fonksiyonel besinlerin diyetle sokularak, diyetle ilişkili hastalık riskinin azaltılması hedeflenmiştir. Bu fonksiyonel besinlerden bir kaç da probiyotikler ve prebiyotiklerdir. Son yıllarda, bağırsak mikrobiyotası ve mental sağlık arasındaki ilişkiye ilgi artmıştır (Sakin ve Tanoğlu 2016).

Son on yıldaki bilimsel kanıtlar, insan bağırsak mikrobiyotasının insan sağlığı, genel iyilik hali ve bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla beyin işlevi üzerindeki hayati rollerini göstermiştir. Bağırsaktaki faydalı mikroorganizmalar 'probiyotikler' olarak tanımlanır. Yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı bakterilerdir (Karatay 2019). 2013 yılından beri, 'psikobiyotikler' adı verilen yeni bir probiyotik alt sınıfı ortaya çıkmıştır. Bu psikobiyotikler ilk olarak uygun miktarlarda alındığında psikopatolojide olumlu psikiyatrik etkiler yaratan probiyotikler olarak tanımlanır (Luang-In ve ark. 2020). Bir psikobiyotik, yeterli miktarda alındığında, psikiyatrik hastalığı olan hastaların sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı bir organizmadır (Misra ve Mohanty 2019).

Bu yeni probiyotik sınıfının incelenmesi, özellikle yaşam süresinin uzamasıyla artan nörodejeneratif hastalıkların ve çeşitli psikiyatrik bozuklukların etkin yönetimi için umut ışığı oluşturmaktadır. Bu derleme çalışması, yaşlı beslenmesinde, psikobiyotiklerin mikrobiyota-bağırsak beyin eksenini ve nörodejeneratif hastalıklar üzerindeki ilişkiyi incelemeyi amaçlamaktadır.

## İntestinal Mikrobiyota ve Yaşlılık

İnsan gastrointestinal (GI) sistemi, yaklaşık olarak (250-400 m<sup>2</sup>) yüzey alanına sahip olup ortalama bir yaşam süresinde, yaklaşık 60 ton besin insan GI kanalından geçmektedir. İnsan vücudu 10<sup>13</sup> insan hücresi ve 10<sup>14</sup> ortak mikrobiyota içerir ve bu süper mikroorganizmanın bütünlüğü sağlık için çok önemlidir. İnsanlarda, bağırsak mikrobiyotası bir ömür boyunca dinamiktir (Mateos ve ark. 2018). Bağırsak mikrobiyotasının oluşumu, hem iç konak özellikleri hem de dış faktörler tarafından belirlenen ve yaşla ilişkili olarak çeşitli faktörler ile şekillenmeye devam etmektedir. Bağırsak mikrobiyota oluşumu doğum öncesi dönemde endometrial astar, fetal membranlar, amniyon sıvısı, plasenta, kordon kanı, mekonyum ve ürogenital bölgelerde bulunan mikroorganizmaların varlığı ve annenin tükettiği besinlerin örüntüsü ile başlamaktadır (Akçakaya ve Tengiz 2020). Bağırsak mikrobiyal popülasyonu doğumdan itibaren farklılaşmaya başlamakta, özellikle süttten kesme döneminde ve 3 yaşından önce hızla değişmektedir. Yetişkinlerde stabil mikrobiyota oluşur ve yaşlanma ile değişikliğe uğrar (Ling ve ark. 2020). Bağırsak mikrobiyotası bakteri, maya ve virüs gibi çeşitli mikroorganizma türlerinden oluşmaktadır. Sağlıklı insanlarda bağırsak mikrobiyotasında *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* ve *Verrucomicrobia* olarak 6 bakteriyel sınıfa ait mikroorganizmalar kolonizasyon sağlamışken, *Bacteroidetes* ve *Firmicutes* barsak mikrobiyotasının yaklaşık %90'nını oluşturmaktadır (Kumari ve ark. 2020). Birçok çalışma, bağırsak mikrobiyota bileşimindeki yaşa bağlı değişiklikler ile, azalan tür çeşitliliğini, artan bireyler arası varyasyonları, daha yüksek *Proteobacteria* seviyelerini ve *Bifidobacterium* gibi daha düşük faydalı bakteri seviyelerini içerdiğini göstermektedir. Bu değişikliklerin patojenlere karşı artan duyarlılıkla ilişkili olabileceği belirtilmiştir (Claesson ve ark. 2012).

Yaşlanma, bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve aktivitesini etkileyen önemli bir içsel faktördür. Daha düşük lif alımı, uzun süreli evde bakım, steroid olmayan antienflamatuar ilaçlar ve antibiyotik kullanımı bu değişiklikler için hazırlayıcı faktörlerdir (O'Toole ve Jeffery 2015). Bağırsak mikrobiyotasında yaşa bağlı değişikliklerin sarkopeni ve fiziksel kırılabilirlik, nörodejeneratif hastalıklar, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, *Clostridium difficile* enfeksiyonu, kolorektal kanser, koroner kalp dahil enterik ve ekstraenterik hastalıkların başlangıcını ve ilerlemesini etkilediği görülmektedir (DeJong ve ark. 2020). Yaşlanmayla ilgili bu hastalıkların ortaya çıkmasından önce, bağırsak ve ekstraenterik doku arasındaki çift yönlü etkileşimler ilk olarak değişecektir. Bu nedenle bu hastalıklarda yaşlı bağırsak mikrobiyotasının olası patofizyolojik rollerinin açıklığa kavuşturulması, yeni yaşlanma

**Tablo 1. Yaşlılarda yaygın görülen nörolojik durumlarda psikobiyotikler ve etkileri**

Yaşlılar Yaygın Görülen Nörolojik Durumlar	Miroorganizma	Psikobiyotik Suşlar	Etki
Alzheimer Hastalığı	Lactobacillus ve Bifidobacterium	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. Longum</i>	Öğrenme eksikliklerini iyileştirmiştir.
		<i>L. acidophilus</i> , <i>L. casei</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. fermentum</i>	Bilişsel işlevi ve bazı metabolik durumları olumlu yönde etkilemiştir.
Parkinson Hastalığı	Lactobacillus ve Bifidobacterium	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. fermentum</i>	Enflamasyon düzeyini ve peroksidasyonu düzeyini azaltmış güçlü antioksidan glutatyon düzeylerini de artırmıştır.
		<i>L. acidophilus</i> , <i>B. infantis</i>	Karın ağrısı ve şişkinlik şikayetlerinde önemli ölçüde iyileştirme sağlamıştır.
		<i>L. casei shirota</i>  <b><i>L. plantarum</i></b>	Dışkı kıvamlarında ve bağırsak fonksiyonlarında iyileşme belirlenmiştir  Yaşam kalitesini iyileştirdiği belirtilmiştir.
Uykusuzluk	Lactobacillus	<i>L. fermentum</i> , <b><i>L. brevis</i></b> , <b><i>L. helveticus</i></b>	Uykusuzluğun tedavisine ilişkin umut vaat eden etki belirtilmiştir.
		<i>L. fermentum</i>	Uyku gecikmesini önemli ölçüde azalttığı ve uyku süresini artırdığı belirlenmiştir.
		<i>L. brevis</i>  <i>L. helveticus</i>	Sirkadiyen hareket ve uyku ritimlerini düzenleyebileceği belirtilmiştir.  Uyku verimliliğini önemli ölçüde iyileştirdiği belirtilmiştir.

karşıtı müdahalelerin geliştirilmesine yol açabilir (Ling ve ark. 2020).

### **Bağırsak Beyin İlişkisinde Yaşlanma**

Gastrointestinal sistemin beyin fonksiyonu üzerindeki karşılıklı etkileşim 19. yüzyıldan beri bilinmektedir. Hâlihazırda, mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin, GI yolunun beyin fonksiyonu üzerinde bir ilişki bulunduğu ve çift yönlü bir homeostatik iletişim yolu oluşturduğuna inanılmaktadır (Pinto-Sanchez ve ark. 2017). Bağırsak-beyin eksenini, bağırsak mikrobiyotası, bağırsak hormonları, enterik sinir sistemi, merkezi sinir sistemi ve besinler tarafından kontrol edilen bağırsak ve beyin arasındaki fonksiyonel ilişkiyi ifade eder. Bu bileşenler, nörohumoral yollar ve vagus siniri ile beyin sapı arasındaki ve omurilik sinirleri ile omurilik arasındaki doğrudan bağlantılar aracılığıyla çift yönlü olarak etkileşime girer (Cryan ve ark. 2019). İnsan sağlığının modülasyonunda bağırsak mikrobiyotasının

beyinle çift yönlü iletişim kurma yeteneğini anlamak, mikrobiyom-bağırsak-beyin eksenini inceleyen araştırmaların ön saflarında yer almaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının beyin ve davranış için anahtar bir modülatör olduğu artık kabul edilmektedir (Ma ve ark. 2019). Yaşlılarda, Alzheimer hastalığı (AH) ve Parkinson hastalığı (PH) gibi durumlar, bağırsak mikrobiyota değişiklikleri ile ilişkilidir (Sun ve ark. 2019). Bağırsak mikrobiyota-beyin ekseninin kesin mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamış ve netleştirilmemiş olsa da, hayvanlardan ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının yaygın olarak probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler, postbiyotikler ve psikobiyotikler gibi mikro ekolojik düzenleyiciler, bağırsak mikrobiyotasındaki yaşa bağlı dengesizlikleri önlemede ve/veya geri döndürmede ve sağlıklı yaşlanma karşıtı faydalar sağlamada giderek daha fazla önem kazanmaktadır (Mörkl ve ark. 2020). Psikobiyotikler, hormonlar, bağışıklık faktörleri ve metabolitler üreterek beyin davranışında ve bilişsel gelişimde önemli bir rol oynayabilir. Bu aynı zamanda bağırsak mikrobiyotasını

değiştirebileceğini ve beyin hastalıklarını iyileştirebileceğini gösterir (Ling ve ark. 2020).

## Psikobiyotikler

Dinan ve arkadaşları, (2013) psikiyatrik hastalıkların tedavisinde potansiyel uygulamalar öneren yeni bir probiyotik sınıfı olarak "psikobiyotikler" terimini tanımlamıştır. Psikobiyotikler, yeterli miktarda alındığında, psikiyatrik bir hastalıktan muzdarip olan hastalarda sağlık yararı sağlamalıdır. "Psikobiyota" olarak adlandırılan mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini, nöroinflamasyonu düzenleyerek ve nöroendokrinler gibi etki ederek konakçı fizyolojisinde önemli bir rol almaktadır. Burada rol alan psikobiyotikler; nöral uyarıcı-inhibitör denge, ruh hali, bilişsel işlevler, öğrenme ve kontrolde önemli rol oynayan gama-aminobütirik asit (GABA), serotonin, glutamat ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) dahil olmak üzere nörotransmitterleri ve proteinleri düzenleyebileceği belirtilmiştir (Lu ve ark. 2008).

*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum*, *Escherichia*, *Bacillus*, *Saccharomyces*, *Candida*, *Streptococcus* ve *Enterococcus* gibi bazı bağırsak mikroorganizmaların, serotonin, gamma-aminobütirik asit üretebildiği ve *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus odontolyticus* asetilkolin üretebildiği ve yapılan çalışmalarda da bu mikroorganizmaların psikobiyotikler olarak kabul edildiği bildirilmiştir (Roshchina. 2016). Ayrıca psikobiyotikler endokannabinoid reseptörleri gibi nörokimyasal reseptörlerin ekspresyonunu düzenleyebileceği ve varsayılan beyin-bağırsak eksenini üzerinde hareket ederek psikotropik etkiler (antidepresan ve anksiyolitik) yol açabileceği belirtilmiştir (Barrett ve ark. 2012). Bir ay boyunca bir probiyotik kombinasyonunun, *Lactobacillus helveticus* R0052 ve *Bifidobacterium longum* R0175'in (Probio'Stick®) oral yoldan verilmesinin, depresyon, öfke, kaygıyı iyileştirdiği ve stres hormonu seviyesini düşürdüğü bildirilmiştir (Messaoui ve ark. 2011). Psikobiyotikler yaşa bağlı iltihaplanmayı, bağışıklık yaşlanmasını, oksidatif stresi ve bağırsak disbiyozunun azaltarak, bağırsak mukozal bariyerinin iyileştirilmesini sağlar ve artan nörotransmitter üretimi ile sağlık üzerinde olumlu etkiler gösterir (Ling ve ark. 2020).

## Ruh Sağlığında Psikobiyotikler

İlerleyen yaşla birlikte yaşanan fiziksel zorluklara ilaveten psikolojik, sosyal ve ekonomik zorluklar da yaşlıların depresyon sorunları yaşamalarına neden olmaktadır. Daha farklı bir anlatımla yaşlıların fiziksel sorunlar yaşamaları ve bu sorunların kronikleşmiş hale gelmesi, yaşlı bireylerin daha bağımlı ve depresif problemler yaşayacak hale gelmelerini sağlamaktadır (Göktaş ve Özkan 2006). Yaşlı bireylerde yaygın ruhsal bozukluklarla ilgili morbidite, mortalite, hastaneye yatış ve işlevsel durum kaybında artış meydana gelmektedir. Yaşlı bireylerde depresyon ve anksiyete prevalansı çok yaygındır ve yaşlı bireylerin yaklaşık yarısı önemli depresif problemler ve anksiyete belirtileri bildirmektedir (Parkar 2015). Yaşlı bireylerde ruhsal sorunlar erken dönemde saptanıp, etkileyen faktörler belirlendiğinde

ve uygun bir şekilde tedavi edildiğinde yaşlının yaşam kalitesi artmakta ve bireyin daha sağlıklı bir yaşam sürmesine katkıda bulunmaktadır (Özden ve ark. 2010). Zihinsel sağlığın iyi olması, bilinç fonksiyonlarının ve psikolojik durumun iyi olmasını teşvik eder. Yapılan son araştırmalar psikobiyotiklerin depresyon, anksiyete ve stres üzerinde psikotropik etkilere sahip olduğunu göstermiştir (Dinan ve ark. 2013).

Yapılan hayvan çalışmalarında birkaç probiyotik suşun psikobiyotik olduğu kabul edilmiştir. *L. plantarum* (PS128) farelerin depresyon benzeri davranışlarını ve anksiyetelerini azaltmıştır. PS128 suşu, önemli ölçüde inflamasyon ve kortikosteron seviyelerini azaltmıştır. Özellikle, PS12 suşu'nun uygulanması, kontrol farelerine kıyasla prefrontal korteks ve striatumdaki dopamin ve serotonin düzeylerini önemli ölçüde artırmıştır (Liu ve ark. 2016). Tek suş *Lactobacillus helveticus* NS8'in uygulanması, kaygı, depresyon ve bilişsel işlev bozukluğunu azaltmıştır. Ek olarak, *L. helveticus* NS8, hipokampusta serotonin, norepinefrin ve beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) düzeylerini artırmıştır (Liang ve ark. 2015). 4 hafta boyunca *Bifidobacterium longum* 1714 uygulanan sağlıklı gönüllüler, daha az stres ve daha gelişmiş hafıza sergilemiştir (Allen ve ark. 2016). Petrokimya çalışanları üzerinde yapılan randomize bir araştırmada işçiler üzerinde probiyotik yoğurt (*Lactobacillus acidophilus* LA5 ve *Bifidobacterium lactis* BB12) ve probiyotik kapsüller (*Lactobacillus casei*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* ve *Streptococcus thermophilus*) denenmiştir. Sonuç olarak; hem probiyotik yoğurt hem de probiyotik kapsül kullanan bireyler de stres ölçeği ve genel sağlık anketi ile değerlendirildiğinde depresyon kaygısı ile ilgili olumlu veriler elde edilmiştir (Messaoui ve ark. 2011).

## Nörodejeneratif Bozukluklarda Psikobiyotikler

Nörodejeneratif değişimler yaşlanma başta olmak üzere birçok hastalık için ana risk faktörlerinden biridir. Ayrıca, beynin yapısındaki, bağlantılardaki ve içsel metabolik yollardaki yaşa bağlı değişikliklerin, çeşitli demans türleri, Alzheimer hastalığı ve parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklara duyarlılığın artmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Mattson ve Arumugam 2018). Burada, psikobiyotikler ve nörodejeneratif bozukluklar ile uykusuzluk ilişkisi ele alınmıştır.

### Alzheimer Hastalığı (AH)

İlerleyici çok yönlü nörodejeneratif bozukluk olarak kabul edilen Alzheimer hastalığı, geç yetişkinlikteki demansın önde gelen nedenidir. Patolojik olarak, hücre içi nörofibriler yumaklar ve yaşlılık plaklarına katkıda bulunan hücre dışı amiloidal protein birikintileri ile karakterizedir (Kumar ve Singh 2015). AH, ilerleyici hafıza kaybı, bilişsel bozukluk ve ciddi davranışsal anormallikler ile karakterizedir. AH'nin başlıca patolojik özellikleri, senil plakları (SP) oluşturan amiloid  $\beta$  peptidinin ( $A\beta$ ) hücre dışı toplanması, hücre içi nörofibriler yumakların (NFT'ler) birikmesidir. AH'nin patogenezi üzerine kapsamlı çalışmalar olmasına rağmen, karmaşık



patofizyolojik özellikleri nedeniyle AH'nin kesin mekanizması hala bilinmemektedir (Wan ve ark. 2020). Amiloid  $\beta$  (A $\beta$ ) kaskadı, hiperfosforile Tau proteini, oksidatif stres, merkezi kolinerjik nörotransmitter eksikliği, inflamasyon ve toksik metal iyonları hastalığın patogenezi açıklamaya çalışan çeşitli mekanizmalar önerilmiştir (Liu ve ark. 2017).

Lactobacillus ve Bifidobacterium suşları gibi çoklu mikrobiyal suşların Alzheimer'lı bir hayvan modelinde (fareler) etkileri araştırılmıştır. Bu probiyotik suşların düzenli tüketiminden sonra farelerin dışkılarında Lactobacillus ve Bifidobacterium suşlarının toplam sayıları artmış ve Koliform suşu azalmıştır. Ayrıca, probiyotik mikroorganizmaların takviyesi, Alzheimer hastalığı olan farelerde kontrol farelerine kıyasla öğrenme eksikliklerini iyileştirmiştir (Athari ve ark. 2018). Bir randomize, çift kör ve kontrollü klinik çalışmada, probiyotikle (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Lactobacillus fermentum*) fermente edilmiş süt tüketiminin Alzheimer hastalığı olan farelerin sağlığını iyileştirdiği bulunmuştur (Akbari ve ark.2016).

Psikobiyotik'lerin prebiyotikler ile sinbiyotik etki göstermesi ile meydana gelen asetat, propiyonat ve bütirat gibi postbiyotikler bağırsak mikrobiyota ekosisteminin homeostazını, kompozisyonu ve işlevselliğini sağlayarak nöro inflamasyon ve amiloid azaltmaktadır. Psikobiyotikler, nöro immün ve beyin bağırsak aksının kontrol ve düzenlenmesini de kapsayan etkilerine ek olarak, duygusal bozukluklarda ve immün sistemdeki kilit rolü ile birlikte nörolojik bozukluklarda da etkin rol oynamaktadır (Cohen Kadosh ve ark.2021). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada *B. Infantis* psikobiyotik uygulaması sonucu plazma serotonin öncüsü olan triptofan konsantrasyonları artış buna bağlı olarak immünojenik ve nöro endokrin fonksiyonlarda iyileşme sağlanmıştır (Clarke ve ark. 2013).

### Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PH), motor ve motor olmayan semptomlarla ilişkili nörodejeneratif bir hastalıktır. PH prevalansı yaşla birlikte artar (Elfil ve ark.2020). Parkinson hastalığı, patolojik olarak orta beyindeki substantia nigra'nın pars compacta'sının dejenerasyonu ve yaygın nöroinflamasyon ile karakterizedir. Nörolojik olarak, parkinson hastaları bradikinezi, istirahatle titreme, kas sertliği ve duruş bozuklukları gibi bir dizi motorla ilgili bozukluk sergiler. Motor semptomların gelişmesinden önce, parkinson hastaları sıklıkla depresyon, uyku bozuklukları ve kabızlık gibi gastrointestinal disfonksiyonu düşündüren prodromal motorla ilgili olmayan semptomlar bildirirler (Poirier ve ark. 2016). Bu bulgular ayrıca probiyotikler de dahil olmak üzere gıda bazlı tedavilerin PH için olası kullanımlarını göstermektedir.

Parkinson hastalığında rapor edilen gastrointestinal rahatsızlıklar göz önüne alındığında, bu nörodejeneratif hastalıkta mikrobiyota-bağırsak-beyin ekseninin etkilenmesi olasıdır. Parkinson hastalarından alınan dışkı örneklerinde probiyotik bakteri *Prevotella* türlerinin azaldığı belirtilmiştir (Scheperjans ve ark. 2015). *Prevotella* göz önüne alındığında türleri, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü arttırmaya hizmet eden mün

üretir, bu bakteri suşunun sayısının azalması, parkinson hastalarında bağırsak geçirgenliğinde artışa ve ardından bakteriyel translokasyona yol açabilir. *Akkermansia muciniphila* mikroorganizmasında ise parkinson hastalığında artış tespit edilmiştir (Bedarf ve ark. 2017).

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, PH'li deneklere 12 hafta boyunca *L. acidophilus*, *B. bifidum*, *Lactobacillus reuteri* ve *L. fermentum* içeren bir probiyotik takviyesi uygulanmıştır. Probiyotik tüketen grup, Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeğinde (BPHDÖ) plasebo grubuna kıyasla daha düşük bir puan almıştır. Ayrıca probiyotik tüketimi sadece enflamasyon düzeyi göstergesi hs-CRP ve lipid peroksidasyon ürünü malondialdehit düzeylerini önemli ölçüde azaltmakla kalmamış, aynı zamanda güçlü antioksidan glutatyon düzeylerini de artırmıştır. Özellikle probiyotik tüketimi, plaseboya kıyasla insülin fonksiyonunu önemli ölçüde iyileştirmiştir (Tamtaji ve ark. 2019). PH hastalarında 12 haftalık  $8 \times 10^9$  Kob/gün probiyotik takviyesi, IL-1, IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta^2$  ve PPAR- $\beta^3$  gen ekspresyonunu önemli ölçüde iyileştirmiştir (Borzabadi ve ark. 2018). Parkinson hastalığında kabızlık önemli bir komplikasyondur. Yaş ortalaması 76,05 olan PH'li yaşlılarda *L. acidophilus* ve *B. infantis* probiyotik kombinasyonu ile tedavi, karın ağrısı ve şişkinlik yakınmalarında önemli ölçüde iyileştirme sağlamıştır (Georgescu ve ark. 2016). PH'li hastalara 5 haftalık *L. casei shirota* içeren fermente süt uygulamasından sonra dışkı kıvamlarında ve bağırsak fonksiyonlarında iyileşme belirlenmiştir (Cassani ve ark. 2011).

*Lactobacillus plantarum* (PS128) parkinson hastası model farelerde motor kusurları hafifletilebilen ve nörodejeneratif süreçleri de inhibe edebilen psikobiyotik olarak bilinen spesifik bir probiyotiktir. Pilot bir çalışmada 52-72 yaş aralığında parkinsonlu hastalara 12 hafta boyunca sürekli anti-parkinson ilaçları ile PS128 takviyesi verilmiştir. PH hastalarının yaşam kalitesini iyileştirdiğini göstermiştir (Lu ve ark. 2021).

Parkinson hastalarında probiyotiklerle ilgili klinik çalışmaların çoğu gastrointestinal fonksiyona odaklanmıştır. PH'nin şiddetinde oksidatif stres ve inflamasyonların arttığı bulunmuştur. Yapılan çalışmalar, PH'li hastalarda oksidatif stresi ve inflamasyonları azaltarak psikobiyotiklerin umut verici etkilerini göstermiştir (Taylor ve ark. 2013).

### Uykusuzluk

Uykusuzluk, uykuya dalma güçlüğü ve uykuyu sürdürmekte güçlük çekme veya çok erken uyanma ile karakterize yaygın bir rahatsızlıktır. Yetişkinlerin yaklaşık %20-30'u, genel popülasyonda en yaygın uyku bozukluğu olan kronik uykusuzluk sorunlarına (en az 1 ay süren) sahiptir (Morin ve Benca 2012).

Yaşlanma ile uyku düzeni değişebilir. Özellikle bebekler günde 10 ile 14 saat arasında uyurken, yaşlı yetişkinler için önerilen uyku süresi günde 7-8 saattir. Birçok yaşlı yetişkin, yeterli uyku fırsatına sahip olsa bile uykunun niceliği ve kalitesinden memnuniyetsizlik yaşar ve buna belirli bir süre boyunca gündüz bozulmaları eşlik ettiğinde, uyku bozukluğu kriterlerini karşılayabilirler (Patel ve

ark. 2018). Genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında, uykusuzluk prevalansı orta ve yaşlı erişkinlerde daha yüksektir. Yaşlı yetişkinlerin %50'ye kadar uykusuzluk belirtileri bildirir ki bu uykusuzluk durumu, yaşlanmanın normal bir parçası olduğu anlamına gelmez. Yaşlı yetişkinler, genç yetişkinlere kıyasla uykuyu sürdürme konusunda daha fazla zorluk yaşarlar, bu da toplam uyku süresinde ve uyku verimliliğinde azalmaya neden olur. Emeklilik, hastaneye yatışlar ve yeni başlayan hastalıklar gibi yaşam olayları durumsal uykusuzluğu hızlandırabilir (Brewster ve ark. 2018). Uykusuzluk ayrıca kronik hastalık riskini (örneğin, hipertansiyon, diyabet, felç ve koroner arter hastalıkları) ve sağlık bakım maliyetlerini artırır (Parekh ve ark. 2018).

Uykusuzluğu tedavi etmek için farklı ilaçlar kullanılsa da, bunların çoğu potansiyel yan etkileri nedeniyle uzun süreli kullanım için önerilmez. Bu nedenle, uykusuzluğu tedavi etmek için alternatif yollar arayışına ihtiyaç vardır. Uykusuzluk ve gastrointestinal disfonksiyonun birbirini etkilediği, uyku ve gastrointestinal sağlık arasında dinamik çift yönlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Orr ve Chen 2005).

Son yıllarda, bağırsak mikroorganizmalarının, bağırsak ve bağırsaklar arasındaki nöral, hormonal ve immünolojik sinyalleri birleştiren çift yönlü bir iletişim sistemi olan bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla konağın merkezi sinir sistemi (MSS) ile dolaylı olarak etkileşime girdiğini gösterilmiştir. Ayrıca, "psikobiyotikler" olarak tanımlanan bazı probiyotikler (*Lactobacillus fermentum* PS150<sup>TM</sup>, *L. brevis* SBC8803, *L. helveticus* CM4), uykusuzluğun tedavisine ilişkin umut vaat eden psikiyatrik veya nörolojik hastalıkları olan konakçılara sağlık yararları sağlayabilir (Dinan ve Cryan 2017). Pentobarbital kaynaklı bir uyku fare modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada psikobiyotik bir suşun (*Lactobacillus fermentum* PS150<sup>TM</sup>), uyku iyileştirme üzerindeki etkileri araştırılmıştır. PS150<sup>TM</sup> oral uygulamasının, uyku gecikmesini önemli ölçüde azalttığı ve farelerin uyku süresini artırdığı belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar PS150<sup>TM</sup> suşunun uyku iyileştirici etkilerini düşürmüştür (Lin ve ark. 2019). Yapılan bir diğer çalışmada farelere 10 gün boyunca *L. brevis* SBC8803 (SBL88<sup>TM</sup>) kapsül/gün uygulaması yapılmıştır. Sonuç olarak psikobiyotiklerin sirkadiyen hareket ve uyku ritimlerini düzenleyebileceği, bu da stres veya yaşlanma nedeniyle bozulmuş sirkadiyen ritimleri olan bireylere fayda sağlayabileceği sonucunu ortaya çıkarmıştır (Miyazaki ve ark. 2014). Uyku üzerine odaklanan sağlıklı yaşlı deneklere *L. helveticus* CM4 içeren fermente süt uygulanmıştır. Fermente süt alımının, uyku verimliliği ve uyanma bölümlerini önemli ölçüde iyileştirdiği belirlenmiştir (Yamamura ve ark. 2009)

Son yıllarda psikobiyotiklerin nörodejeneratif bozukluklar üzerindeki etkilerine dair yapılan araştırmalar artış eğilimindedir. Olumlu sağlık etkisi gösteren psikobiyotikler enflamasyonu, HPA (hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini)'yı ve nörotransmitterleri modüle ederek ruh hali, anksiyete, depresyon ve stres yanıtı dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi fonksiyonları üzerinde etkiler gösterebilir. Ayrıca, psikobiyotik tedaviler, fekal mikrobiyota, inflamasyon, oksidatif durum ve insülin fonksiyonunu değiştirerek

nörodejeneratif ve nörogelişimsel bozukluklar üzerinde umut verici etkiler göstermiştir. Probiyotikler nörodejeneratif ve nörogelişimsel bozukluklarda enteroendokrin hücrelerde  $\alpha$ -sinüklein agregasyonunu, mikrobiyal metabolitlerin üretimini ve vagus sinirinin aktivasyonunu düzenlemede çok önemli bir rol oynayabilir. Bu nedenle, psikobiyotik tedaviler, nörodejeneratif ve nörogelişimsel bozukluklardan muzdarip yaşlı bireyler için yaşam kalitesini iyileştirmede umut verici bir strateji olabilir. Psikobiyotiklerin nörodejeneratif bozukluklarda alternatif bir tedavi olarak kabul edilebilmesi için psikobiyotiklerin etkinliğini ve mekanizmalarını belirlemede bu alanda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Diyet ve beslenme durumu, yaşam boyu farklı zaman noktalarında ve çeşitli sağlık koşullarında bağırsak mikrobiyotasını düzenleyen en kritik değiştirilebilir faktörlerdir. Bu nedenle, makro ve mikro besinlerin beyin ve mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini üzerindeki etkilerinin altında yatan mekanizmaları anlamamızdaki ilerlemeler, beyin işlevini optimize etmeyi ve nörodejeneratif bozuklukları ve diğer yaşa bağlı bozuklukları önlemeyi veya tedavi etmeyi amaçlayan beslenme müdahalelerinin geliştirilmesini kolaylaştıracaktır. Tüm bunlar göz önüne alındığında özellikle yaşlılarda sağlığı iyileştirmeye yönelik stratejilerin geliştirilmesinde bağırsak ekosisteminin iyileştirilmesi önemli bir hedef olmalıdır.

**Yazarların Katkıları:** *Yazarlar çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağladıklarını ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olduklarını kabul etmiştir.*

**Danışman Değerlendirmesi:** *Dış bağımsız.*

**Çıkar Çatışması:** *Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.*

**Finansal Destek:** *Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.*

**Authors Contributions:** *The authors attest that they have made an important scientific contribution to the study and has assisted with the drafting or revising of the manuscript.*

**Peer-review:** *Externally peer-reviewed.*

**Conflict of Interest:** *No conflict of interest was declared by the authors.*

**Financial Disclosure:** *The authors declared that this study has received no financial support.*

## Kaynaklar

Allen AP, Hutch W, Borre YE, Kennedy PJ, Temko A, Boylan G et al. (2016) Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl Psychiatry*, 11:939.

Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR et al. (2016) Effect of probiotic supplementation on cognitive function and metabolic status in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind and controlled trial. *Front Aging Neurosci*, 8:256.

Akçakaya A, Tengiz Fİ (2020) The effect of diet and nutritional elements on gut microbiota. *Demiroğlu Bilim Üniversitesi Florence Nightingale Tıp Dergisi*, 6:28-35.

Athari Nik Azm S, Djazayeri A, Safa M, Azami K, Ahmadvand B,

- Sabbaghziarani F et al. (2018) Lactobacilli and bifidobacteria ameliorate memory and learning deficits and oxidative stress in  $\beta$ -amyloid (1-42) injected rats. *Appl Physiol Nutr Metab*, 43:718-726.
- Barrett E, Ross R.P, O'Toole PW, Fitzgerald GF, Stanton C (2012) Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine. *J Appl Microbiol*, 113:411-417.
- Bedarf JR, Hildebrand F, Coelho LP, Sunagawa S, Bahram M, Goeser F et al. (2017) Functional implications of microbial and viral gut metagenome changes in early stage L-DOPA-naïve Parkinson's disease patients. *Genome Med*, 9:39.
- Borzabadi S, Oryan S, Eidi A, Aghadavod E, Kakhaki RD, Tamtaji OR et al. (2018) The effects of probiotic supplementation on gene expression related to inflammation, insulin and lipid in patients with Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Iran Med*, 21:289-295.
- Brewster G, Riegel B, Gehrman PR (2018) Insomnia in the older adult. *Sleep Med Clin*, 13:13-19.
- Cassani E, Privitera G, Pezzoli G, Pusani C, Madio C, Iorio L et al. (2011) Use of probiotics for the treatment of constipation in Parkinson's disease patients. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 57:117-121.
- Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, Power SE, O'connor EM, Cusack S et al. (2012) Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, 488:178-184.
- Clarke G, Grenham S, Scully P, Fitzgerald P, Moloney RD, Shanahan F et al. (2013) The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner. *Mol Psychiatry*, 18:666-673.
- Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CS, Sandhu KV, Bastiaanssen TF, Boehme M et al. (2019) The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*, 99:1877-2013.
- Cohen Kadosh K, Basso M, Knytl P, Johnstone N, Lau J, Gibson GR (2021) Psychobiotic interventions for anxiety in young people: a systematic review and meta-analysis, with youth consultation. *Transl Psychiatry*, 11:352.
- DeJong EN, Surette MG, Bowdish DM (2020) The gut microbiota and unhealthy aging: disentangling cause from consequence. *Cell Host Microbe*, 28: 180-189.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF (2013) Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*, 74:720-726.
- Dinan TG, Cryan JF (2017) The microbiome-gut-brain axis in health and disease. *Gastroenterol Clin*, 46:77-89.
- Elfil M, Kamel S, Kandil M, Koo BB, Schaefer SM (2020) Implications of the gut microbiome in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 35:921-933.
- Georgescu D, Ancusa OE, Georgescu LA, Ionita I, Reisz D (2016) Nonmotor gastrointestinal disorders in older patients with Parkinson's disease: is there hope? *Clin Interv Aging*, 11:1601-1608.
- Göktaş K, Özkan İ (2006) Yaşlılarda depresyon. *Türkiye'de Psikiyatri Dergisi*, 8:30-37.
- Karatay E (2019) Mikrobiyotik, prebiyotik ve probiyotikler. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*, 1:68-71.
- Kim S, Jazwinski SM (2018) The gut microbiota and healthy aging: a mini-review. *Gerontology*, 64:513-520.
- Kumar A, Singh A (2015) A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacol Rep*, 67:195-203.
- Kumari R, Singh A, Yadav AN, Mishra S, Sachan A, Sachan SG (2020) Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Current status and future uses for human health. In *New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering* (Eds AA Rastegari, AN Yadav, N Yadav):173-190. Amsterdam, Elsevier.
- Lee JS, Gundersen C, Cook J, Laraia B, Johnson MA (2012) Food insecurity and health across the lifespan. *Adv Nutr*, 3:744-745.
- Li YR, Li S, Lin CC (2018) Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. *Biofactors*, 44:69-82.
- Liang S, Wang T, Hu X, Luo J, Li W, Wu X et al. (2015) Administration of *Lactobacillus helveticus* NS8 improves behavioral, cognitive, and biochemical aberrations caused by chronic restraint stress. *Neuroscience*, 310:561-577.
- Lin A, Shih CT, Huang CL, Wu CC, Lin CT, Tsai YC (2019) Hypnotic effects of *Lactobacillus fermentum* PS150TM on pentobarbital-induced sleep in mice. *Nutrients*, 11:2409.
- Ling Z, Liu X, Cheng Y, Yan X, Wu S (2020) Gut microbiota and aging. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1:1-56.
- Liu Z, Zhang A, Sun H, Han Y, Kong L, Wang X (2017) Two decades of new drug discovery and development for Alzheimer's disease. *RSC Adv*, 7:6046-6058.
- Liu YW, Liu WH, Wu CC, Juan YC, Wu YC, Tsai HP et al. (2016) Psychotropic effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 in early life-stressed and naïve adult mice. *Brain Res*, 1631:1-12.
- Lu CS, Chang HC, Weng YH, Chen CC, Kuo YS, Tsai YC (2021) The add-on effect of *Lactobacillus plantarum* pS128 in patients with Parkinson's disease: a pilot study. *Front Nutr*, 8:650053.
- Lu Y, Christian K, Lu B (2008) BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem*, 89:312-323.
- Luang-In V, Katisart T, Konsue A, Nudmamud-Thanoi S, Narbaha A, Saengha W et al. (2020) Psychobiotic effects of multi-strain probiotics originated from Thai fermented foods in a rat model. *Food Sci Anim Resour*, 40:1014.
- Mateos I, Combes S, Pascal G, Cauquil L, Barilly C, Cossalter A et al. (2018) Fumonisin-exposure impairs age-related ecological succession of bacterial species in weaned pig gut microbiota. *Toxins*, 10:230.
- Ma Q, Xing C, Long W, Wang HY, Liu Q, Wang RF (2019) Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases: the gut-brain axis. *J Neuroinflammation*, 16:53.
- Mattson MP, Arumugam TV (2018) Hallmarks of brain aging: adaptive and pathological modification by metabolic states. *Cell Metab*, 27:1176-1199.
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A et al. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in rats and human subjects. *Br J Nutr*, 105:755-764.
- Messaoudi M, Violle N, Bisson JF, Desor D, Javelot H, Rougeot C (2011) Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (*Lactobacillus helveticus* R0052 and *Bifidobacterium longum* R0175) in healthy human volunteers. *Gut Microbes*, 2:256-261.
- Misra S, Mohanty D (2019) Psychobiotics: A new approach for treating mental illness? *Crit Rev Food Sci Nutr*, 59:1230-1236.
- Miyazaki K, Itoh N, Yamamoto S, Higo-Yamamoto S, Nakakita Y, Kaneda H et al. (2014) Dietary heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 promotes voluntary wheel-running and affects sleep rhythms in mice. *Life Sci*, 111:47-52.
- Morin CM, Benca R (2012) Chronic insomnia. *Lancet*, 379:1129-1141.
- Mörkl S, Butler MI, Holl A, Cryan JF, Dinan TG (2020) Probiotics and the microbiota-gut-brain axis: focus on psychiatry. *Curr Nutr Rep*, 9:171-182.
- O'Toole PW, Jeffery IB (2015) Gut microbiota and aging. *Science*, 350:1214-1215.
- Orr WC, Chen CL (2005) Sleep and the gastrointestinal tract. *Neurol Clin*, 23:1007-1024.
- Öğüt S, Polat M, Orhan H (2008) Isparta ve Burdur huzurevlerinde kalan yaşlıların sosyodemografik durumları ve beslenme tercihleri. *Türk Geriatri Derg*, 11:82-87.
- Öksüzokyar MM, Eryiğit SÇ, Öğüt DK, Erdoğan MB, Sökmen ÜN, Öğüt S (2016) Biyolojik yaşlanma nedenleri ve etkileri. Mehmet Akif Ersoy

Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 4:34-41.

Özden D, Kelleci M, Güler N (2010) Yaşlı bireylerin ruh sağlığının şiddete maruz kalma ve bazı özellikler açısından incelenmesi. *Hemşirelikte Araştırma Geliştirme Dergisi*, 12:5-13.

Parekh PJ, Oldfield IV EC, Johnson DA (2018) The effects of sleep on the commensal microbiota: eyes wide open? *J Clin Gastroenterol*, 52:204-209.

Parkar SR (2015) Elderly mental health: needs. *Mens Sana Monogr*, 13:91.

Patel D, Steinberg J, Patel P (2018) Insomnia in the elderly: a review. *J Clin Sleep Med*, 14:1017-1024.

Patterson C (2018) *World Alzheimer Report 2018: What Causes Dementia? The Basic Science*, 2nd ed. London, Alzheimer's Disease International.

Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau, JT et al. (2017) Probiotic *bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: a pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 153: 448-459.

Poirier AA, Aubé B, Côté M, Morin N, Di Paolo T, Soulet D (2016) Gastrointestinal dysfunctions in Parkinson's disease: symptoms and treatments. *Parkinsons Dis*, 2016:6762528..

Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G.C, Wu Y.T, Prina M (2015) *World Alzheimer Report 2015*. London, Alzheimer's Disease International.

Roshchina VV (2016) New trends and perspectives in the evolution of neurotransmitters in microbial, plant, and animal cells. *Adv Exp Med Biol*, 874:25-77 .

Sakin Y, Tanoğlu A (2016) Prebiyotikler ve insan sağlığı üzerindeki etkileri.

*Medicine Science*, 5:210-223.

Scheperjans F, Aho V, Pereira PA, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E et al. (2015) Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Mov Disord*, 30:350-358.

Sun J, Liu S, Ling Z, Wang F, Ling Y, Gong T et al. (2019) Fructooligosaccharides ameliorating cognitive deficits and neurodegeneration in APP/PS1 transgenic mice through modulating gut microbiota. *J Agric Food Chem*, 67:3006-3017.

Tamtaji OR, Taghizadeh M, Kakhaki RD, Kouchaki E, Bahmani F, Borzabadi S et al. (2019) Clinical and metabolic response to probiotic administration in people with Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*, 38:1031-1035.

Taylor JM, Main BS, Crack PJ (2013) Neuroinflammation and oxidative stress: co-conspirators in the pathology of Parkinson's disease. *Neurochem Int*, 62:803-819.

TUIK (2020) Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri. TÜİK Haber Bülteni, 24.06.2020:33710.

Yamamura S, Morishima H, Kumano-go T, Suganuma N, Matsumoto H, Adachi H et al. (2009) The effect of *Lactobacillus helveticus* fermented milk on sleep and health perception in elderly subjects. *Eur J Clin Nutr*, 63:100-105.

Wan YW, Al-Ouran R, Mangleburg CG, Perumal TM, Lee TV, Allison K et al. (2020) Meta-analysis of the Alzheimer's disease human brain transcriptome and functional dissection in mouse models. *Cell Rep*, 32:107908.

WHO (2011) *Global Health and Aging*. Geneva, World Health Organization.