



Nörolojik Hastalıklar ve Probiyotik-Prebiyotik Kullanımı
Probiotic-Prebiotic Use in Neurological Diseases

Ümmühan AKKAYA*, Esra KÖSELER BEYAZ

**Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye*

Özet

Probiyotikler; mikrobiyal dengeyi iyileştirerek yararlı etkileri olan mikroorganizmalardır. Prebiyotikler ise; insanlarda sindirim enzimleri tarafından sindirilemeyen ve bazı yararlı bakteri gruplarının aktivitesini seçici olarak geliştiren besinlerdir. Probiyotik tüketiminin, bağışıklık cevabını arttırmak, koloniyi dengelemek, hücrelerin endojen savunma kapasitelerini artırmak gibi birçok olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir. Prebiyotiklerin amacı ise probiyotik bakterilerin büyümesini, böylece gastrointestinal ve bağışıklık sistemlerinin geliştirilmesini sağlamaktır. En yaygın olarak kullanılan probiyotik ve prebiyotikler; Lactobacillus ve Bifidobacterium cinsi laktik asit bakterileridir. Prebiyotikler ise doğal olarak besin maddelerinde bulunmaktadır. Birçok hastalığın önlenmesinde probiyotik ve prebiyotikler kullanılmaktadır. Multiple skleroz, alzheimer, migren ve parkinson hastalığı gibi pekçok nörolojik hastalık grubunda da probiyotik ve prebiyotik takviyelerinin olumlu sonuçları görülmektedir.

Anahtar kelimeler: Probiyotik, prebiyotik, nörolojik hastalıklar

Abstract:

Probiotics are microorganisms that have beneficial effects by improving the microbial balance. Prebiotics are foods that can not be digested by digestive enzymes in humans and selectively improve the activity of certain beneficial bacterial groups. Probiotic consumption has been reported to have many positive effects such as increasing immune response, balancing colonies, increasing endogenous defense capacities of cells. The purpose of the prebiotics is to grow the probiotic bacteria, thus improving the gastrointestinal and immune systems. The most commonly used probiotics and prebiotics are lactic acid bacteria of the genus

**Yazışma Adresi: Ümmühan Akkaya, Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye.*

E-posta adresi: ummuhannakkaya@gmail.com

Gönderim Tarihi: 02 Kasım 2018. Kabul Tarihi: 14 Aralık 2018.

Lactobacillus and Bifidobacterium. Prebiotics are naturally found in nutrients. Probiotics and prebiotics are used to prevent many diseases. Many groups of neurological diseases, such as Multiple sclerosis, Alzheimer's, migraine and Parkinson's disease, also have positive results of probiotic and prebiotic supplements.

Key words: Probiotics, prebiotics, neurological diseases

© 2018 Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. Tüm Hakları Saklıdır.

1. Giriş

Probiyotik nedir?

Probiyotikler, konakçının sağlığı üzerinde yararlı etkileri olan canlı mikroorganizmalardır. Probiyotikler, mikrobiyal dengeyi iyileştirerek konakçıda yarar sağlayabilen ve fermente süt ürünlerinde, peynirlerde kullanılan canlı bir mikrobiyal besin takviyesidirler (Zubillaga ve ark., 2001; Ohland & MacNaughton, 2010; Duncan & Flint, 2003).

Probiyotikler gibi fonksiyonel besinlerin amacı, hücrelerin endojen savunma kapasitelerini arttırmaktır. Probiyotik besinlerin kullanımı, kolonik dengeyi yeniden oluşturabilmekte ve antibiyotik tedavisinin olumsuz etkilerini kontrol etmeye yardımcı olabilmektedir (Zubillaga ve ark., 2001).

Probiyotiklerin kullanılmasının avantajları çeşitlidir. Bunlar arasında; bağışıklık yanıtını artıran ve ürogenital sağlığı sürdüren gastrointestinal hastalıklar için risk ve tedavi desteğinin azaltılması sağlık hizmetleri sistemi için özellikle önemlidir. Ek olarak probiyotiklerin, adjuvan etkilerinin olduğu da belirtilmiştir.

Bir probiyotiğin en önemli özellikleri; mide ve ince bağırsaktan geçiş sırasında hayatta kalma, konakçı ile bağışıklık veya metabolik yollar ile doğrudan etkileşim, kolonizasyon kapasitesi ve yerleşik mikrobiyota ile etkileşimdir. Bu anlamda, spesifik özelliklere sahip uygun bakteriyel suşların seçilmesi ve farklı hasta alt grupları için şemaların kullanılması sonucu probiyotik kullanımı için hedeflenmiş bir yaklaşım gerekmektedir (Ceapa ve ark., 2013).

Prebiyotik nedir?

Prebiyotikler, insanlarda sindirim enzimleri tarafından sindirilemeyen ve bazı yararlı bakteri gruplarının aktivitesini seçici olarak geliştiren kısa zincirli karbonhidratlardır (Al-Sheraji ve ark., 2013; Ohland &

MacNaughton, 2010). Prebiyotikler, gastrointestinal yoldaki (GI) bakterilerin büyümesini ve/veya aktivitesini harekete geçiren sindirilmeyen besinlerdir (Roman ve ark., 2018).

Prebiyotikler yeterli miktarlarda, kolondaki bir veya birkaç mikroorganizmanın büyümesini ve aktivitesini selektif olarak uyararak sağlık yararları sağlamaktadırlar (Duncan & Flint, 2003). Prebiyotikler ayrıca kalın bağırsakta kanser riskini azaltmak, kalsiyum ve magnezyum emilimini arttırmak gibi birçok sağlık yararı sağlamaktadırlar. Prebiyotikler ince bağırsaktan kalın bağırsağa geçerek ve diğer bağırsak bakterileri tarafından kullanılmadan probiyotik bakteriler için erişilebilir hale gelirler (Al-Sheraji ve ark., 2013).

Probiyotik-Prebiyotik Kaynakları

Çok çeşitli türler ve mikroorganizma türleri potansiyel probiyotikler olarak kabul edilmektedir (Tripathi & Giri, 2014). En yaygın olarak kullanılan probiyotikler; laktobasillus ve bifidobakterium cinsinden laktik asit bakterileridir aynı zamanda *Saccharomyces boulardii* gibi mayalar da içerirler. Bu türler patojenik değildirler ve gastrointestinal yolun ortamına dayanabilmektedirler (Roman ve ark., 2018; Allen ve ark., 2010).

Lactobacillus ve *bifidobacterium*'un uzun bir güvenli kullanım geçmişine sahip oldukları ve dikkate alındıkları düşünülmektedir (GRAS olarak kabul edilirler). *Lactobacillus* ve *bifidobacterium* türleri insan bağırsağında dominant olarak bulunurlar.

Bununla birlikte, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Saccharomyces* cinslerine ait türler ve *Propionibacterium* mayaları (örn. *Saccharomyces cerevisiae* ve *Saccharomyces boulardii*) ve filamentöz mantarlar (örn. *Aspergillus*) sağlık etkileri nedeni ile probiyotik olarak kullanılmaktadırlar (Tripathi & Giri, 2014).

Son zamanlarda kullanımda olan prebiyotikler ise doğal olarak besin maddelerinde bulunmaktadırlar ve manooligosakkaritler (MOS), pektik-oligosakkaritler (POS), ksilooligosakkaritler (XOS), galaktooligosakkaritler (GOS) ve transgalaktosillenmiş oligosakkaritler (TOS) içerirler. Galaktooligosakkaritler (GOS), fruktooligosakkaritler (FOS) ve inulin en yaygın olarak bilinen prebiyotiklerdir. GOS sindirilemez ve memeli sütünde doğal olarak oluşan ve galaktoz monomerlerinin zincirlerinden oluşan laktozdan elde edilmektedirler. İnulin ve inulin tipi fruktanlar ise, çözünebilir diyet lifleri olarak bilinmektedirler. Doğal olarak meydana gelen prebiyotikler; kuşkonmaz, hindiba, domates ve buğday gibi çeşitli yiyeceklerde bulunabilirler ve anne sütünün doğal bir bileşenidirler (Al-Sheraji ve ark., 2013).

Prebiyotik ile ilgili yapılan çalışmalarda, inülin kullanımına odaklanılmıştır. İnülin, başta hindiba kökü ve Kudüs enginarı olmak üzere bitki kaynaklarından doğrudan ekstrakte edilebilen bir prebiyotik örneğidir. Kuşkonmaz, pırasa, soğan, muz, buğday ve sarımsak gibi bazı gıdalar inülin kaynaklarıdır. Ancak ticari

ölçekte inülin, uzun zincirli polisakkaritlerin hidrolizi yolu ile elde edilmektedir. İnülin, insan sindirim sisteminin yıkamadığı bir bitki rezerv polisakkaritidir. "Sindirilemeyen oligosakkaritler" (NDO) sindirime ve emilmeye dirençlidir; bu nedenle, yerel mikrobiyota tarafından fermente edilebilecekleri kalın bağırsaklara ulaşabilmektedirler (Al-Sheraji ve ark., 2013).

Bazı prebiyotik karbonhidratlar ise besin endüstrisi tarafından fruktooligosakkaritler (FOS) gibi katkı maddeleri olarak kullanılmaktadırlar. FOS'lar, inülinin kısmi hidrolizi veya fruktoziltransferazların etkisi ile sükrozdan elde edilirler (Al-Sheraji ve ark., 2013; Fonteles & Rodrigues, 2018).

Probiyotik ve Prebiyotiklerin Hastalıklar ile İlişkisi

Probiyotikler

Probiyotikler uygun dozlarda verildiklerinde sağlık yararı sağlamaktadırlar. Bu yararların arasında antibiyotik ilişkili diyarenin önlenmesi, irritable bağırsak sendromunun tedavisi ve inflamatuvar barsak hastalığı sayılabilmektedir (Notay ve ark., 2017). Tüm probiyotiklerin yapılan çalışmalara göre *Lactobacillus salivarius* UCC118 tarafından üretilen spesifik bakteriyosis, bir fare modelinde eksprese edildiğinde *Listeria monocytogenes* enfeksiyonuna direnç kazandıran diğer *L. salivarius* suşlarında bulunmamıştır. Bununla birlikte, tüm probiyotik suşların tamamen benzersiz bir şekilde işlev görmediği de eşit derecede görülmüştür (Corr ve ark., 2007; O'Shea ve ark., 2011).

Birçok farklı probiyotik takson tarafından paylaşılan özellik; kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üretme yeteneğidir ve probiyotik aracılı sağlık faydalarında önemli bir rol oynamaktadır. Bir başka araştırmada ise; Nekrotizan enterokolitin önlenmesi için birçok probiyotik takson test edilmiştir ve bunların çoğu benzer klinik sonuçlara sahiptir. Farklı taksonlardan probiyotiklerin nekrotizan enterokolide yarar sağladığı sonucunu desteklemektedir. Bu anlamda probiyotik taksonlar içindeki suşlar arasında tespit edilen probiyotiklerin sağlık yararlarını yönlendirmede önemli rol oynayan mekanizmaların örnekleri sunulmaktadır. Bazı durumlarda, özellikler bir cinsteki çoğu suş arasında geniş bir şekilde paylaşılabilirken, diğer durumlarda, mekanizmanın dağılımı çok daha dar olabilmektedir (Sanders ve ark., 2018).

Probiyotik tüketiminin, bağışıklık cevabını arttırmak, koloniyi dengelemek de dahil olmak üzere sayısız olumlu etki gösterdiği bildirilmiştir. Kaur ve arkadaşları tarafından probiyotikler ile ilgili yapılan çalışmada (Kaur ve ark., 2002), probiyotiklerin mikrobiyota, aşı adjuvan etkileri, kanser başlangıcında fekal enzimlerin indirgenmesi, seyahatle ilişkili diyare tedavisi, antibiyotik tedavisi, rotavirus ve *Clostridium difficile* kaynaklı kolit kontrolü ve *Helicobacter pylori* ile ilgili ülserlerin önlenmesi gibi olumlu etkileri incelenmiştir. Khoder ve

arkadaşlarının yaptığı çalışmada (Khoder ve ark., 2016), ise probiyotiklerin bağırsaklara bağlanmalarında patojenik bakterilere karşı rekabet, ağır metal maruziyetine karşı koruyucu etki, epitelyal hücreler üzerine etki, intestinal epitelyal bariyer fonksiyonunun artırılması, antimikrobiyal peptitlerin salgılanması ile patojenlerin çoğalmasının engellenmesi ve/veya serum IgA üretiminin artırılması gibi olumlu etki mekanizmalarına sahip olduğu incelenmiştir (Roman ve ark., 2018).

Prebiyotikler

Prebiyotikler; kolonda florayı oluşturan bakterileri destekleyerek ve patojenik bakterilerin proliferasyonunu önleyerek kolon florasının sağlıklı gelişimini sağlamaktadırlar (Türkay ve Saka, 2016). Prebiyotikler, bağırsaktaki bazı bakterilerin gelişimini hızlandıran maddelerdir. Bir bileşenin, bir prebiyotik olarak kabul edilmesi için üç temel özelliğe sahip olması gerektiğine inanılmaktadır. Birincisi, memeli enzimleri ve gastrointestinal absorpsiyon ile bozulmaya karşı koymalıdır; ikincisi, bağırsağın mikrobiyolojisi tarafından fermente edilmelidir ve son olarak üçüncüsü, insan sağlığının iyileştirilmesi ile ilişkili olan bağırsak bakterilerinin büyümesini ve/veya aktivitesini seçici olarak uyarabilmelidir. Prebiyotiklerin etki mekanizması ise genellikle *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*'un aktiviteleri üzerinedir (Notay ve ark., 2017).

Ayrıca fruktooligosakkaritler ve galaktooligosakkaritler gibi bazı prebiyotikler, anaerobik olarak kısa zincirli yağ asitlerine (SCFA) fermente edilmektedirler. Bazı çalışmalara göre prebiyotiklerin anksiyeteyi, öğrenmeyi ve belleği etkileyebildiği görülmektedir (Roman ve ark., 2018). Aynı zamanda; prebiyotiklerin, kalsiyum ve magnezyum emilimini arttırdığı, kan glukoz seviyelerini etkilediği ve plazma lipidlerini geliştirdiği de bilinmektedir (Al-Sheraji ve ark., 2013). Prebiyotiklerin genel özelliği insan sağlığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olmalarıdır ve geniş çapta yaygın gıda maddelerine dahil edilmeleri için daha büyük olasılıklara sahiptirler. Prebiyotiklerin rolü, probiyotik bakterilerin (bifidobakteriler ve laktik asit bakterileri) büyümesini, böylece gastrointestinal ve bağışıklık sistemlerinin geliştirilmesini teşvik eden fermente edilebilir karbonhidratlar üzerinedir (Al-Sheraji ve ark., 2013). Birçok hastalığın önlenmesinde yüksek prebiyotik içeren diyet alımının olumlu etkileri görülmektedir. Konstipasyon tedavisinde de prebiyotik tüketiminin yararlı olduğu görülmektedir. Özellikle konstipasyon şikayetlerinde azalmanın diyete bifidobakterium eklenmesi ile olduğu görülmüştür (Türkay & Saka, 2016).

Probiyotik ve Prebiyotiklerin Nörolojik Hastalıklar Üzerine Etkileri

Probiyotik ve prebiyotiklerin nörolojik hastalıklar üzerine etkileri incelendiğinde Alzheimer hastalığının patogeneğinde enfeksiyöz bir bileşenin varlığından söz edilmektedir. Bifidobakterilere dayalı probiyotikler,

Alzheimer'li bireylerde bilişsel, duyuşsal ve duyuşsal işlevleri iyileştirmektedir. Ayrıca, bazı bitkisel ürünlerin, özellikle de diyet polifenollerin, disbiyozu geri getirme yetenekleri ve prebiyotik rolleri, serbest radikal süpürme aktivitesine veya hücre stres cevabının arttırılmasından bağımsız olarak, Alzheimer hastalığının başlangıcına karşı koymak için etkili olabilmektedir (Mancuso & Santangelo, 2017).

Multiple skleroz (MS) ve bağırsak mikrobiyomu incelendiğinde probiyotiklerin bağırsak mikrobiyota modülasyonu üzerine etkileri MS hastalığını tedavi etmek için yeni fırsatlar sunmaktadır. Bazı probiyotiklerin immünomodülatör özellikleri, prebiyotikler, bakteriler ile ilişkili moleküller, MS hastaları için mevcut olan tedavi seçeneklerini tamamlayan adjuvan tedavileri geliştirmek için kullanılmaktadır (Barreiro ve ark., 2018).

Parkinson hastalığı açısından ise; probiyotikler ve iyi mikrobiyota antioksidan özelliklere sahip vitaminler üretmede bu hastalık için yararlı etkiler oluşturmaktadır. Dolayısıyla probiyotikler aşırı miktarlardaki serbest radikalleri sınırlayabilmekte ve Parkinson hastalığı gibi oksidatif stres ile ilişkili çeşitli hastalıkların seyrinin zayıflamasına neden olabilmektedirler (Parashar & Udayabanu, 2017). Birçok çalışmada ise, migrenin karmaşık bir nörojenik inflamatuvar bozukluk olarak düşünölebileceğinden bahsedilmektedir. Migren ile ilişkili gastrointestinal bozuklukların tedavisinde olası probiyotiklerin çalışma mekanizmalarından biri de barsak bariyerinin güçlendirilmesidir (Hemert ve ark., 2013; Farhadi ve ark., 2003; Walter ve ark., 1993). Migreni önlemek için beslenme tedavisinde probiyotiklerin kullanmasına ilişkin teori peptidlerin ve probiyotiklerin kombinasyonunun, çoğu hastada besin asimilasyonunu iyileştirmesine dayanmaktadır (Sensenig ve ark., 2001).

Alzheimer Hastalığı ve Probiyotik Kullanımı

Yaygın olarak yaşlılık demansı veya bilişsel bozukluk olarak bilinen Alzheimer hastalığı (AD), yaşlılarda yaygın bir merkezi sinir sistemi dejeneratif hastalığıdır. Alzheimer hastalığı demansın en yaygın biçimlerinden biridir, tüm demansların % 60-% 80'ini oluşturmaktadır (Qiu ve ark., 2007).

Dünya genelinde 46 milyondan fazla insan demans ile yaşamaktadır. Alzheimer hastalığı, edinilen bilgi kaybı ve öğrenme yeteneği ile ilişkilidir. Amiloid-beta peptid birikiminin gösterdiği iltihaplanma ve nöron kaybı bu hastalığın temelini oluşturmaktadır (Abraham ve ark., 2016).

Alzheimer hastalığı bozulmuş biliş ile ilişkili olan en yaygın nörodejeneratif bir bozukluktur. Ama mikrobiyota; bilişsel davranış da dahil olmak üzere mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla konak beyin fonksiyonu ve davranışını modüle edebilmektedir. Germensiz hayvanlar, antibiyotikler ve özellikle probiyotikler müdahaleleri diyet değişikliklerine neden olabilmektedir; bağırsak mikrobiyota ve bağırsak

fizyolojisi ve aynı zamanda Alzheimer hastalığı riskini artıran veya azaltan bilişsel davranışlara neden olabilmektedir. Bağırsak mikrobiyota rahatsızlığının neden olduğu bağırsak ve kan-beyin bariyerinin artan geçirgenliği, nörodejenerasyon bozukluklarının insidansını artırmaktadır. Bağırsak mikrobiyal metabolitler ve konak nörokimyasal değişiklikler üzerindeki etkiler Alzheimer hastalığı riskini artırabilmekte veya azaltabilmektedir. Patojenik mikropların enfeksiyonu da Alzheimer hastalığı riskini artırmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda Alzheimer hastalığının bağırsakta başlayabildiği ve bağırsak mikrobiyotalarının dengesizliği ile yakından ilişkili olduğunu düşünülmektedir. Bağırsak mikrobiyotalarının kişiselleştirilmiş diyet veya faydalı mikrobiyota müdahalesi yoluyla modülasyonu Alzheimer hastalığı için yeni bir tedavi yöntemi olmaktadır (Hooper & Gordon, 2001; Ley ve ark., 2006; Arumugam ve ark., 2011).

Bağırsak mikrobiyota bileşimleri bireyler arasında farklılık göstermektedir. Farklı bakteri yapısı ayrıca insan biyokimyası, genetik bireysellik ve hastalıklara karşı direnci de belirler. Bacteroidetes ve Firmicutes, bağırsakta Proteobacteria, Verrucomicrobiota, Fusobacteria, Cyanobacteria, Actinbacteria, Spirochetes ve diğerleri gibi iki dominant bakteriyel filumdur. Bağırsak mikrobiyota, patojene karşı korunma, diyet beslenme metabolizması, gıda emilimini etkileyen ve benzeri gibi konakçı sağlığının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. İnsan bağırsağında karmaşık bir sinir sistemi de vardır ve bağırsak mikrobiyota ve merkezi sinir sistemi arasında bir bağlantı olduğunu göstermiştir (Hu ve ark., 2016).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *Lactobacillus fermentum* NS9 uygulaması, ampisilin tarafından uyarılan fizyolojik ve psikolojik anormallikleri tamir etmiştir. Probiyotik uygulama sonucunda bağırsak içeriğinin beyni etkilemesi ve ruhsal bozukluklar üzerindeki olumlu etkileri ve antibiyotiklerin yan etkilerinin tedavi edilmesi gibi olumlu sonuçlar alınmıştır (Wang ve ark., 2015).

Citrobacter rodentium, farelerde geçici enterite neden olabilen ve bağırsak mikrobiyota bileşimini değiştirebilen gram negatif bir patojenik bakteridir. *C. rodentium* enfeksiyonu farelerde hafıza ve kognisyonu değiştirmek için yeterli değildir, fakat aynı zamanda psikolojik strese maruz kalmak, mekansal olmayan tanıma belleği ve çalışma belleğinin azalmasına yol açmaktadır.

Yaşlanma ve Alzheimer hastalığında mikrobiyal enfeksiyonun rolüne ilişkin yapılan bir çalışmada enfeksiyondan bir hafta önce probiyotik müdahalesinin kullanılması, enfeksiyona bağlı bağırsak mikrobiyota dengesizliğini etkili bir şekilde düzeltmektedir. Aynı zamanda stresi de önemli oranda azaltmaktadır. Psikolojik stres ile birlikte enterik bir bakteriyel enfeksiyonun, bozulmuş öğrenme ve hafıza

ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kemirgen iltihabı, hafızada strese bağlı bozulmalara neden olmaktadır. Bakteriyel klirensi ve bağırsak hasarının çözülmesinden sonra da devam etmektedir.

C. rodentium ile enfekte edilen farelerin *Lactobacillus* içeren probiyotiklerin bir kombinasyonu ile tedavi edilmesi sonucu, stres ile indüklenen hafıza kusurlarının azalmasına, iyileşmiş serum kortikosteron seviyelerine ve kolon epitelyal kript hiperplazisinin üzerindeki olumlu etkilere sebep olmaktadır (Gareau ve ark., 2011).

Tillisch ve arkadaşlarının yaptığı sağlıklı kadın gönüllü bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada ise (Tillisch ve ark., 2013), probiyotikli fermente süt ürününün tüketimi, beyinlerinin içsel aktivitesini değiştirmiştir, fMRI (fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) kullanılarak nöro görüntüleme ile değerlendirilen duygu ve duyumun merkezi işlenmesini kontrol eden beyin bölgelerinin olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, Messaoudi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (Messaoudi ve ark., 2011), *Lactobacillus helveticus* R0052 ve *Bifidobacterium longum* R0175'den oluşan bir probiyotik formülasyonun alınması, sağlıklı insanlarda dışsal uyaranlara verilen bilişsel davranış çabalarını açık bir şekilde arttırdığını göstermiştir. Probiyotiklerin anksiyete ve depresyon üzerindeki yararlı etkileri, zararlı bağırsak patojenlerinin dışlanması ve proinflamatuvar süreçte azalmalar ile açıklanmaktadır. Sitokinler ve vagal duyuşal sinirler aracılığıyla merkezi sinir sistemi ile iletişim, nörotransmitter seviyelerinde ve fonksiyonunda değişikliklere yol açmaktadır. Probiyotikler psikiyatrik bozukluklarda, nöropatolojik bozukluklarda ve/veya yardımcı terapiler için yararlı yeni bir terapötik yaklaşım olarak kullanılmaktadır. Bozulmuş bilişsel davranış, Alzheimer hastalığının patolojik özelliklerinden biridir. Bağırsak mikrobiyotasının bilişsel davranıştaki rolü de, Alzheimer hastalığının gelişiminde bağırsak mikrobiyotalarının potansiyel rolünü düşündürmektedir. *Lactobacillus* gibi sağlıklıla pozitif ilişkili bakterilerin artışı ve sağlıklıla negatif ilişkili bakterilerin azalması dahil olmak üzere bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu optimize ederek konakçı sağlığını geliştirebilmektedir. Bağırsak mikrobiyotalarının sağlık ve çeşitliliği, tüketilen gıdalara doğrudan bağımlıdır. Bağırsak mikrobiyotası da, diyetle bağılı Alzheimer hastalığı riskinde artış veya azalmada önemli bir rol oynamaktadır. Normal koşullarda ve simbiyotik ortamda karşılıklı olarak gelişen simbiyoz kompleksi, potansiyel patojenik mikroorganizmaların enfeksiyonunu etkili bir şekilde baskılayabilmektedir. Simbiyotik ortam bozulduğunda, potansiyel patojenlerin sayısının hızla artması ve sonunda Alzheimer hastalığı gibi stres kaynaklı nörolojik hastalıklar gibi hastalıkların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Hu ve ark., 2016).

Yapılan bir çalışmada, egzersiz eğitiminin ve probiyotik tedavilerinin inflamasyonu geciktirebileceği, oksidatif stresi, beta amiloid düzeylerini ve beyin fonksiyonundaki kaybı azaltabileceği öne sürülmektedir. Tek başına ya da egzersiz eğitimi ile birlikte kullanılan probiyotik tedavinin ise mikrobiyomu yararlı bir şekilde etkileyebileceği ve Alzheimer gelişiminin geciktirebileceği belirtilmektedir. Elde edilen sonuçlar, fiziksel egzersiz ve probiyotik kullanımının, mikrobiyomun değiştirilmesi yoluyla Alzheimer hastalığında bilişsel işlevi iyileştirebileceğini doğrulamaktadır (Abraham ve ark., 2016).

Alzheimer hastalığının patogeneğinde enfeksiyöz bir bileşenin rolü önerilmektedir. Bifidobakterilere dayalı probiyotikler, Alzheimerlı bireylerde bilişsel, duyuşsal ve duygusal işlevleri iyileştirmektedir. Ayrıca, bazı bitkisel ürünlerin, özellikle de diyet polifenollerin, disbiyozu geri getirme yeteneğine sahip oldukları düşünülmektedir ve bu nedenle prebiyotik rolleri, serbest radikal süpürme aktivitesine veya hücre stres cevabının artırılmasından bağımsız olarak, Alzheimer hastalığının başlangıcına karşı koymak için etkili olmaktadır.

Nörodegeneratif hastalıklar alanında son zamanlardaki en büyük yeniliklerden olan merkezi sinir sisteminin dışında hareket eden probiyotik ve prebiyotikler; Alzheimer hastalığının ilerlemesini engellemeyi veya yavaşlatmayı sağlamaktır.

Bağırsak mikrobiyotası, davranışlar ile ilişkili karmaşık beyin fonksiyonlarını kontrol etmede etkili olmaktadır. Bu bakış açısına göre; bağırsak mikroflorasındaki disbiyozis ve diğer değişikliklere karşı probiyotik destek, hem sağlıklı popülasyonda hem de Alzheimer hastalığı olan bireylerde bilişsel veya duygusal bozuklukları önlemek ve bunlara karşı koymak için etkili , alternatif bir yaklaşım olarak görülmektedir (Mancuso & Santangelo, 2017).

Akbari ve arkadaşlarının Alzheimer hastaları üzerinde yaptığı probiyotik etkileri değerlendirilen bir çalışmada (Akbari ve ark., 2016), 60 AD 'li hasta randomize olarak iki gruba ayrılmıştır: Birincisi (24'ü kadın 6'sı erkek 30 yetişkin hasta) *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Lactobacillus fermentum* ile zenginleştirilmiş 200 ml / gün süt tüketmiştir (2 × 10⁹ CFU 12 hafta boyunca her biri / g), ikincisi (24'ü kadın 6'sı erkek 30 yetişkin hasta), aynı miktarda sade süt tüketmiştir. Elde edilen ilk sonuçlar, minyatür durum incelemesi (MMSE) testi ile öğrenme ve hafıza değerlendirmektir. Probiyotik ile desteklenen bireylerde MMSE'de önemli bir gelişme gözlenmiştir. Probiyotik tedavi oksidatif stresi, gelişmiş insülin direncini ve pankreatik-hücre sekresyonunu ve serum trigliserit düzeyini azaltmıştır.

İnsanlar üzerinde yapılan benzer bir çalışmada, izoflavonların etkinliğini 2 ay boyunca 100 mg / gün), ölçmek için kakao türevi flavanol, 4 hafta boyunca 494 mg / gün, kırmızı şarap 20 gün boyunca 272 ml / gün ve elma 2 hafta boyunca 2 elma / gün tüketimleri incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda Firmicutes ve Bacteroides tarafından bağırsak kolonizasyonunun artmasında amiloidlerin azaldığı görülmüştür. Bu kanıt, prebiyotik aile içinde polifenollerin dahil edilmesine ve bu nedenle, bunların serbest radikal oluşumuna ek olarak karmaşık metabolik fonksiyonların modülasyonu yoluyla yararlı etkilerine izin vermektedir (Clavel ve ark., 2005).

Bağırsak mikrobiyotalarını modifiye etmek için diyet lifleri ve/veya probiyotiklerin kullanımı incelendiğinde, inulin ve frukto-oligosakkaritler veya dirençli nişasta gibi bazı lif türlerinin sürekli olarak kolonik bifidobakteriyel sayıları arttırdığı görülmektedir. Buna bağlı olarak, Alzheimer hastalığının probiyotikler ve prebiyotikler (kimyasal ajanlar içermeyen, fakat bağırsak mikrobiyel florayı yeniden canlandırabilen ve restore edebilen komensal bakteriler veya bitkisel ürünler içermeyen) ile etkili bir şekilde önlenilme olasılığı, alanda önemli bir ilerleme olarak düşünülmektedir (Cuervo ve ark., 2014).

Multiple Skleroz ve Probiyotik Kullanımı

Multiple skleroz (MS), çeşitli klinik sunumlarla birlikte merkezi sinir sisteminin (CNS) inflamatuvar bir demiyelinizan hastalığıdır. Diğer otoimmün hastalıklar ile çeşitli genetik varyantları paylaşmaktadır. MS patogenezi tartışmalıdır. MS; Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 400.000 insanı ve dünya genelinde 2.5 milyon insanı etkilemektedir. Dünyada ise prevalansı yaklaşık 1000 kişidir (kadınların erkeklere oranı > 2: 1). Multiple sklerozlu hastaların büyük çoğunluğu (yaklaşık olarak % 85) başlangıçta hastalığın tekrarlayan bir formuna sahiptirler (Pelletier & Hafler, 2012).

Multipl skleroz, merkezi sinir sistemini etkileyen kronik, demiyelinizan, inflamatuvar ve dejeneratif bir hastalıktır. Sinir sistemi; hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkileşiminden oluşmaktadır. Bağırsak mikrobiyotaya ise çevresel sinir sistemi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Lemus ve ark., 2018). Bağırsak mikrobiyotaya; otoimmün demiyelinizasyonu tetiklemek için gereklidir. Konakçı bağışıklık sistemini modüle etmekte, biyolojik bariyerlerin (kan-beyin bariyeri gibi) bütünlüğünü ve işlevini değiştirmektedir. Çeşitli merkezi sinir sistemi oluşturucu hücreler üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir. Multipl sklerozda sonuç veya hastalık değiştirici tedavi etkinliği bağırsak mikrobiyotaya üzerinde etkili olmaktadır. Çeşitli probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve bakteriler ile ilişkili moleküllerin immünomodülatör özellikleri, multipl skleroz için adjuvan tedaviler olarak kullanılabilirler (Barreiro ve ark., 2018).

Multipl skleroz (MS), çoğunlukla multifaktöriyel etiyojili genç erişkin kadınları etkilemektedir. MS patofizyolojisinde aktif inflamatuvar ve oksidatif yolaklar önemli bir rol oynamaktadır. Artan inflamasyon hiperinsülinemi ve dislipidemiye neden olmaktadır. Ek olarak, hiperinsülinemi ile kompanse edilen insülin direncinin, Alzheimer hastalığı (AD) gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Kouchaki ve ark., 2017).

MS'in başlıca patolojik özellikleri, beynin ve omuriliğin miyelin kılıf kaybını göstermesidir. Bu plaklar veya lezyonlar inflamasyon, gliozis, oligodendrosit ve nöronal kayıp ile karakterizedir. MS patogenezi tam olarak aydınlatılmamasına rağmen, hem doğuştan gelen hem de adaptif immün yanıtların dahil olduğu bilinmektedir. Çok sayıda çevresel faktör (Epstein-Barr virüs enfeksiyonu, sigara, tuz alımı) MS ile bağlantılıdır.

Son zamanlarda; kommensal mikrobiyota (simbiyotik mikrobiyota da bir uygun dönem), öncelikle deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) modellerinde yapılan araştırmalardan elde edilen verilerin bir sonucu olarak yeni bir çevresel risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır.

MS patogenezinin, adaptif immün yanıtları ile "patojenik ortam" ilişkilendirilmiştir. Batı ülkelerinde son birkaç yıldır MS ve diğer immün aracılı hastalıkların görülme sıklığındaki artış ise hijyen hipotezi ile ilişkilendirilmiştir. Bağırsak mikrobiyota ile olan bağlantısı, aşırı hijyenin, immün aracılı hastalıklara karşı koruma sağlayan komensal mikroorganizmalardan immüno-modülatör bileşiklere maruz kalmayı sınırlandırdığını düşündürmektedir. Bu nedenle, bağırsak mikrobiyom bileşimi, çoklu çevresel faktörler ile modifiye edilebildiğinde konakçı immün yanıtları üzerine modifikasyonunda ve MS patogenezinde yüksek oranda yer alabilmektedir.

Deneysel veriler, bazı bakteriyel suşların zararlı olmaktan uzak, EAE (deneysel otoimmün ensefalomyelit) gelişimi üzerinde faydalı bir etkisi olabileceği fikrini desteklemektedir. Bu nedenle, mikrobiyota modülasyonu ("iyi bakterilerin" geliştirilmesi ve "kötü bakterilerin" kaldırılması) probiyotikler tarafından bağırsak mikrobiyotayı içeren birincil EAE terapötik stratejisi olarak geliştirilmektedir (Barreiro ve ark., 2018).

Çeşitli çalışmalar çoklu cins ve türleri olan probiyotiklerin yararlı rolünü bildirmiştir (Timmerman & Koning, 2004; Lavasani & Dzhabazov, 2010). Çoklu tür probiyotikler, farklı cinslere ait çeşitli suşları içeren preparatlardır, probiyotikler aynı türden veya en azından aynı cinsin birden fazla suşunu içerebilmektedirler. Örneğin; *Bacteroides fragilis* tedavisi bir monostrain probiyotik olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte,

çoklu cins ve türleri olan probiyotikler genellikle, daha yüksek bir kolonizasyon hızı, suş spesifik özelliklerin sinerjik kombinasyonu hatta birkaç mikroorganizma arasındaki simbiyotik etki ile ilişkili olabilecek faydalı etkileri göstermektedirler.

Probiyotik uygulamaları, CNS'deki içeri sızan immün hücreleri azaltıcı etki göstermekte ve hastalığa neden olan inflamatuvar T hücrelerinin gelişimini zayıflatmaktadır. Probiyotik ile tedavi edilen farelerden alınan MOG (miyelin oligodendrosit glikoprotein)lar, terapötik yaklaşımdaki kontrol fareleri ile karşılaştırıldığında benzer sonuçlar belirlenmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerin TNF-a, IFN-y ve IL17'nin daha düşük seviyeleri ve anti-inflamatuvar sitokin IL-10'un ise daha yüksek seviyeleri gözlemlenmiştir. Ayrıca, çok hücreli probiyotik ile tedavi edilen farelerin lenfoid organlarında T hücre popülasyonunda bir artış tespit edilmiştir (Barreiro ve ark., 2018).

Multispecies probiyotikleri ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada Lactobacillus, Streptococcus ve Bifidobacterium cinslerinden oluşan beş-strain probiyotiğin de yararlı etkileri tanımlanmıştır (Atarashi ve ark., 2013).

İmmünoregülatör özellikli probiyotikler de, otoimmün hastalıklar için yeni bir terapötik tedavi olma potansiyeline sahiptir. Multispezi probiyotik, kolonik düzenleyici T hücrelerinin hem sayısını hem de fonksiyonunu etkilemektedir ve farelerde yapılan deneyde kolitin baskılanmasında başarılı olmuştur (Barreiro ve ark., 2018).

Clostridium cinsi üyeleri tarafından sentezlenen SCFA'lar, immüno-regülasyon özellikleri sunmaktadırlar. Bunlar; düzenleyici T hücre popülasyonlarını teşvik etmeleri ve deneysel otoimmün ensefalomyelitte antiinflamatuvar sitokin IL-10 üretimini arttırmalarıdır (Routhiau ve ark., 2009).

Mikrobiyota modülasyonu; probiyotikler (helmintler ile tedaviler dahil), prebiyotikler (antiinflamatuvar özellikler gibi faydalı bir etki yaratan sindirilemeyen diyet bileşikleri veya diğerlerinin yanı sıra probiyotik mikroorganizmaların büyümesini, bağırsak yolundaki selektif metabolizmaları yoluyla) veya diyetle uyarılırlar. Probiyotiklerin kullanımı MS'li hastaların klinik seyrinde pozitif bir özellik olarak tanımlanmıştır. Yirmidört MS hastasının yaklaşık beş yıllık prospektif takibi sonucunda enfekte olmamış MS hastalarına kıyasla enfekte hastalarda daha düşük nüks sayıları, sakatlık skorlarındaki değişiklik ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) aktivitesi göstermiştir. Sonuçlar hem düzenli T hücreleri hem de IL10 üreten düzenleyici B hücrelerinin indüksiyonu ile ilişkilidir. MS hastalarında probiyotik uygulama ile ilgili günlük oral uygulama;

Lactobacillus ve Bifidobacterium suşlarından oluşan probiyotikler, sakatlık skorlarında ve inflamatuvar faktörlerde olumlu gelişmeler sağlamıştır.

Aslında, bağırsak mikrobiyomunun MS'deki rolü, probiyotikler ile bağırsak mikrobiyota modülasyonu yoluyla bu hastalığı tedavi etmek için yeni tedavi yöntemleri geliştirse de, prebiyotikler tarafından spesifik probiyotik bakterilerin geliştirilmesi, diyet takviyesi (ör., SCFA'lar) ve çeşitli faktörler MS ile mücadele edebilecek olan ortak olmayan mikroorganizmaların da dikkate alınması gerekmektedir (Barreiro ve ark., 2018).

Guarner ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (Guarner ve ark., 2006), doğuştan gelen bağışıklık üzerindeki etkilere ek olarak, bazı bakterilerin düzenleyici tipte adaptif bağışıklık tepkilerini indükleyebildiği sonucu çıkarılmıştır. Farelere Lactobacillus casei uygulamasında, interferon- γ üreten CD8+ T efektörlerinin aracılık ettiği antijene özgü deri inflamasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bir başka Lactobacillus türü, IL-10 ve TGF- γ gibi düzenleyici sitokinleri üreten T hücrelerinin proliferasyonunu uyarmaktadır. Hem immünomodülatör tedavilerin hem de MS gibi hijyen hipotezi (son zamanlarda geliştirilen, alerjinin ve otoimmünitinin belirgin bir şekilde artması için geliştirilmiş çeşitli açıklamalardan biri) ile ilişkili immün aracılı bozuklukların önlenmesinin, immünizasyonu başlatmanın ve sürdürmenin probiyotiklerin kullanımına bağlı olduğunu vurgulanmaktadır.

Multiple sklerozlu hastalarda probiyotik takviyesinin olumlu etkileri incelendiğinde yapılan çalışmalarda, bağırsak florasının bağışıklık sistemini etkileyebileceği, probiyotik uygulamasının MRI bulgularında uygun eğilimlere ve immünolojik belirlemeye neden olduğu bulunmuştur. Majör depresif bozukluklu (MDB) olan bireyler üzerinde yapılan çalışmada, 8 hafta sonra probiyotik desteğinin depresyon ve metabolik parametreler üzerinde yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, petrokimya çalışanları arasında 6 haftadan sonra probiyotik kullanımı sonrası akıl sağlığı parametrelerinin iyileştiği görülmüştür (Kouchaki ve ark., 2017).

Bazı probiyotiklerin immünomodülatör özellikleri, prebiyotikler, bakteriler ile ilişkili moleküller, MS hastaları için mevcut olan tedavi seçeneklerini tamamlayan adjuvan tedavileri geliştirmek için kullanılmaktadır. Aynı zamanda, MS çok çeşitli çevresel risk faktörleri olan karmaşık bir hastalık olduğundan, kombine stratejilerin daha kapsamlı bir immünoterapötik yaklaşım oluşturacağını ve MS hastaları için klinik sonuçları iyileştireceğini ileri sürülmektedir. Benzer şekilde, bakteriyel popülasyonlar MS hastalarında, yani Lactobacillus ve Bifidobacterium'da da test edilmiştir. Sonuçlara, Bacteroides fragilis ve

Clostridiales türleri ve diğer probiyotik mikroorganizmalar, MS hastalarında düzenleyici ve anti-inflamatuar yanıtları destekleme kapasiteleri nedeniyle faydalı bir etki oluşturabilmektedir (Barreiro ve ark., 2018).

Yapılan bir başka çalışmada MS hastalarında probiyotik alımının engelli olma durumuna, ruh sağlığı parametrelerine ve metabolik göstergelere etkisi değerlendirilmiştir. MS'li hastalarda 12 hafta sonunda probiyotik alımının ruhsal sağlık parametreleri, inflamatuvar faktörler, insülin direncinin belirteçleri, HDL kolesterol, total kolesterol üzerinde olumlu etkileri olduğunu, ancak oksidatif stresin diğer biyomarkerlarını değiştirmede bulunmuştur. MS hastaları morbidite, mortalite, dislipidemi ve insülin direncini gibi durumlar içeren hastalık grubudur. 12 hafta boyunca MS hastaları arasında probiyotik kapsül kullanımının EDSS (Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği), GHQ (Genel Sağlık Anketi) ve DASS (Depresyon Kaydı Stres Ölçekleri) skorlarını anlamlı düzeyde azalttığı bulunmuştur.

Fleming ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (Fleming ve ark., 2011), 3 ay boyunca probiyotik tüketiminin MRG bulgularını ve az sayıda immünolojik mekanizmayı geliştirdiğini gözlemlenmiştir. Başka bir çalışmada ise, probiyotikler; bir hayvan modelinde deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) süresini azaltmıştır. Ayrıca Mohammadi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (Mohammadi ve ark., 2015), 6 hafta sonra petrokimyasal çalışanlar arasında probiyotik yoğurt veya probiyotik kapsül kullanımını takiben GHQ ve DASS'da düzelmeye sağlanmıştır. Probiyotik alımı, anti-enflamatuar yanıtların düzenlenmesinde, artan triptofan seviyelerinde, beyindeki serotonin ve dopamin konsantrasyonlarının azalmasında, zihinsel sağlığın iyileştirilmesinde ve semptomların iyileştirebilmesinde etkindir. Ek olarak probiyotikler anti-inflamatuar ve anti-oksidatif etkilerinden dolayı nüks sırasında nörolojik semptomların süresini azaltmak ve kısaltmak için yararlı olabilmektedirler. Probiyotiklerin antiinflamatuvar ve anti-oksidatif etkileri, bağırsakta kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) oluşturulmasını sağlamaktadır.

MS'li hastalarda probiyotik tedavisinin serum insülin konsantrasyonlarını, total- / HDL-kolesterolü azalttığını gözlemlenmiştir. Alzheimer hastalığı ve MS gibi nörodejeneratif bozukluklarda bilişsel bozukluklara neden olan hiperinsülinemi ve merkezi sinir sisteminde insülin fonksiyonu yeni bir araştırma alanı olarak ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, glisemik kontrol üzerindeki yararlı etkileri nedeniyle probiyotikler, nüks sırasında nörolojik semptomları kontrol etmek için yararlı olabilmektedirler. Probiyotik alımının, sitokinleri azaltıcı, glisemik kontrolü ve lipit fraksiyonlarını düzenleyici etkileri vardır.

Hijyen hipotezi göre, yüksek düzeyde sağlıklı olan bölgeler, duyarlı bireylerde anormal bağışıklık düzenlemesine katkıda bulunmaktadır. Bu bağlamda, yapılan bir çalışmada yüksek sanitasyon alanlarında

multiple sklerozun (MS) daha yaygın olduğu sonucuna varılmıştır ve daha sonraki epidemiyolojik araştırmalar bu ilişkiyi doğrulamıştır. Hijyen hipotezine göre tedavi paradigmaları, probiyotiklerin yeterli miktarlarda verildiğinde, bir sağlık yararı sağlayan patojenik olmayan canlı mikroorganizmaların uygulanmasını içermeleridir (Dünya Sağlık Örgütü). Bu bağlamda, birçok konakçı inflamatuvar tepkilerinin de azaldığı bilinmektedir (Kouchaki ve ark., 2017).

Prediktif metagenomik analiz, probiyotik takviyesini takiben metan metabolizması gibi MS hastalarında değiştirilmiş bağırsak mikrobiyota fonksiyonu ile ilişkili birkaç KEGG (Genler ve Genomlar Kyoto Ansiklopedisi) yollarında bir azalmayı ortaya çıkarmıştır. Probiyotik kullanımı, bağışıklık seviyesinde çevresel bir antiinflamatuvar etki başlatmaktadır. Yapılan çalışmalarda *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Streptococcus* içeren probiyotik desteğinin zenginleştirilmesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Her iki kontrolde ve MS hastalarında genus *Lactobacillus* dahil MS'de tükenmiş takson görülmüştür. Ayrıca, *Blautia* ve *Dorea* cinsleri gibi disbiyoz ile ilişkili bir takson tükenmesi de gözlemlenmiştir. Ek olarak, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Streptococcus* içeren probiyotik uygulaması, metan metabolizması, prokaryotlarda karbon fiksasyon yolları, Porphyrin ve klorofil metabolizması dahil MS'de yer alan KEGG yollarının aktivitesinde azalma gözlemlenmiştir. Özellikle, artan *Lactobacillus* türleri MS risk aleli HLA ekspresyonunun azalması ile ilişkili artan gaita hipoksantin düzeyi ile ilişkili bulunmuştur.

MS hastalarının bağırsak mikrobiyotasının probiyotikler kullanarak modüle etmenin mümkün olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada; bağışıklık düzeyinde, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Streptococcus* (LBS) içeren probiyotik etkisi ağırlıklı olarak monositler ve dendritik hücreler üzerinde görülmüştür. LBS uygulaması, bir anti-enflamatuvar periferik immün yanıtı uyarmıştır. MS hastalarında ara monositlerin sıklığının azalmasına ve kontrollerdeki inflamatuvar monositlerin sıklığının azalmasına yönelik bir eğilim ile karakterize edilmektedir. Benzer şekilde MS hastalarında proinflamatuvar ekspresyonun azaldığı gözlemlenmiştir. Diğer taraftan, LBS'nin kesilmesi periferik immün fonksiyonu üzerinde ters etki yapmıştır. *Lactobacillus*, *Streptococcus* ve *Bifidobacterium* türleri pro-inflamatuvar bağışıklık belirteçleri ile negatif korelasyon göstermiştir. MS popülasyonunda LBS'nin hastalarda bağırsak ve bağışıklık sistemi üzerindeki yararlı değişiklikleri görülmüştür.

Sonuç olarak; MS tedavisinde halen kullanılan hastalık modifiye edici tedavilerin hiçbiri (DMT) % 100 etkili değildir. Bu nedenle, MS'in yönetimini ayrıntılı bir şekilde yapmak için güvenli immünomodülatör ajanlara ihtiyaç vardır. Bağırsak mikrobiyomu otoimmünitede önemli bir rol oynamaktadır ve çoğu çalışma

MS hastalarının bağırsak mikrobiyomunda değişiklikler olduğunu bildirmiştir. MS'in hayvan modelindeki çalışmalar, nöroinflamasyonunu alevlendiren veya hafifleten bağırsak mikroflorasının üyelerini tanımlamıştır. Probiyotikler ise; mevcut MS tedavisi ile kombinasyon halinde kullanılabilen oral, toksik olmayan immünomodülatör bir ajanı temsil etmektedir. Bağırsak mikrobiyomunun probiyotik kullanımı ile manipülasyonunun, örneğin MS hastaları için potansiyel olarak yararlı olabileceğini düşündürmektedir. Lactobacillus, Streptococcus ve Bifidobacterium türleri ile zenginleştirilmiş probiyotik türleri MS hastalarında ara monositlerin sıklığının azalması ile karakterize edilen ve ayrıca azalmış olan bir anti-enflamatuar tepkiyi uyarmaktadır (Tankou ve ark., 2018).

Parkinson Hastalığı ve Probiyotik Kullanımı

Parkinson hastalığı (PD); akinezi, kas rijiditesi, titreme, hareket yavaşlığı ve yürüme güçlüğü ile karakterize multifokal nörodejeneratif bir hastalıktır (Parashar & Udayabanu, 2017). Parkinson hastalığı (PD), aynı zamanda substantia nigradaki dopaminerjik nöronların kaybının üç kardinal motor semptomlara neden olduğu bir rahatsızlıktır. Bunlar; akinezi, rijidite ve tremor'dur. Bu semptomlardan, kabızlık, tüm Parkinson hastalarında yüksek bir prevalans göstermektedir (Carrasco ve ark., 2018).

Kabızlık, kolonik ve anorektal semptomlarla karakterize bir sendromdur. PD'deki kabızlık için altta yatan nedenler çok yönlüdür. Fiziksel güçsüzlüğün yanı sıra, sıvı alımının azalması gibi yaşam tarzı riskleri de ortaya çıkmasını destekleyebilmektedir. Ayrıca, ilacın yan etkileri ve hastalık ile ilişkili pato mekanizmalar tanımlanmıştır. Kabızlık yavaş bağırsak transitine ve çıkışta tıkanıklığa yol açmaktadır. Artan kanıtlar, PD'deki gecikmiş kolonik geçişin, merkezi ve periferik parasempatik sistem düzensizliğinden kaynaklandığını göstermektedir.

PD'nin enterik dönemde başladığı ve merkezi sinir sistemine ilerlediği bilinen bir hipotez, kabızlığın hastalığın erken evrelerinde ya da motor semptomların gelişmesinden önce ortaya çıktığını açıklamaktadır. Fonksiyonel bozukluğun üstesinden gelen psikososyal sıkıntı ise, Parkinson hastalığında yaşanan kabızlık ile artmakta ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki yaratmaktadır. Son yıllarda PD ile ilişkili kabızlık konusunda kapsamlı araştırmalar yapılmaktadır. PH'da en sık görülen semptomlardan biri olan kabızlık, hastaların duygusal, psikolojik ve sosyal refahı üzerinde büyük bir sıkıntı oluşturmaktadır. Semptom yükünü azaltmak için zamanında ve etkili tedavi gereklidir.

Uygulanan potansiyel tedavilerden bazıları; diyetetik müdahaleler, fiziksel tedavi, antiparkinson terapisi, laksatifler, bitkisel ilaçlar, probiyotikler ve yerel botulinum toksini tedavisidir (Carrasco ve ark., 2018).

Probiyotikler çoğu zaman "iyi" mikroorganizmalar (esas olarak bakteri ve mayalar) olarak adlandırılırlar, bu da yeterli miktarlarda uygulandığında vücudun "iyi" ve "kötü" mikrobiyal dengesini yeniden sağlayarak hastaya sağlık yararları sağlamasına neden olmaktadır. Oksidatif stresin, Parkinson hastalığının idiyopatik veya genetik nedenleri olup olmadığı, hücresel hareket ve dopaminerjik nöronların apoptozisi için altta yatan temel mekanizma olarak kabul edilmektedir. Probiyotik potansiyelinin ve iyi mikrobiyotanın antioksidan özelliklere sahip vitaminler üretmede Parkinson hastalığı patolojisi için yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Örneğin; daha yüksek E Vitamini tüketimi daha düşük bir Parkinson hastalığı riski ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle lactobacilli ve bifidobakteriler gibi probiyotik suşların; potansiyel antioksidanları, vitaminleri ve biyoaktif molekülleri üretme kabiliyetleri oldukça yüksektir.

Dolayısıyla probiyotikler aşırı miktarlardaki serbest radikalleri sınırlandırabilmekte ve Parkinson hastalığı gibi oksidatif stres ile ilişkili çeşitli hastalıkların seyrinin zayıflamasına neden olabilmektedirler. Son zamanlarda, bir klinik pilot çalışması, Lactobacillus casei Shirota içeren fermente süt içeceğinin düzenli verilmesi sonucunda, Parkinson hastalarında bağırsak hareketlerini önemli ölçüde artırabildiğini göstermiştir. Gastrointestinal disfonksiyon, kabızlık gibi, doğrudan parkinson hastalığının morbiditesine katkıda bulunur ve klinik senaryoyu şiddetlendirir. Probiyotik kullanımı ise komplikasyonlardan kurtulmayı sağlayabilmektedir (Parashar & Udayabanu, 2017).

Parkinson hastalığında konstipasyon sadece myenterik ganglion disfonksiyonu veya kaybından kaynaklı değildir, kullanılan ilaçlarda özellikle antikolinergik ve dopamin agonistleri olanlar, konstipasyonun ortaya çıkmasında büyük bir etkiye sahiptir. Hastalığı karakterize eden hareket yetersizliğide hastalığın kötüleşmesine katkıda bulunabilir. Çoklu probiyotik suşlar ve prebiyotik lif içeren fermente bir sütün tüketimi, PD hastalarında kabızlığı iyileştirmede plasebodan üstün bulunmuştur. Kullanımı, kabızlık için etkili bir adjuvan tedavi seçeneği olarak hastalara güvenli ve kapsamlı bir şekilde önerilebilmektedir (Barichella ve ark., 2016).

Probiyotikler, kabızlık üzerinde iyileştirici etkilere atfedilen birden fazla varsayım mekanizmasına sahip canlı veya azaltılmış mikroorganizmalardır (Carrasco ve ark., 2018). Kabızlık, Parkinson hastalarının yaklaşık % 50'si tarafından rapor edilir ve yaklaşık % 80'inde objektif ölçümlerle tespit edilebilir (Houser ve ark., 2018).

Bazı çalışmalar, PD hastalarında bağırsak disbiyozunun varlığına ve fekal mikrobiyal topluluk kompozisyonundaki değişikliklere odaklanmıştır (Keshavarzian ve ark., 2015; Forsyth ve ark., 2011). Daha

yüksek bağırsak geçirgenliği ve bağırsak bariyeri bütünlüğünün bozulması, sigmoid mukozada a-sinüklein agregasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Tüm bu faktörler, PD'deki enterik sinir sisteminin düzensizliğine katkıda bulunabilir ve PD'deki kabızlığın esas olarak nörojenik kökenli olduğunu gösterir. Bununla birlikte, mikrobiyota kendisi zaten bir terapötik hedeftir. Birçok kontrollü çalışma, probiyotik kullanımından; dışkı sıklığı, geçiş süresi, dışkı kıvamı, vb. gibi önemli faydaların elde edilebildiğini göstermiştir. Probiyotikler Parkinson hastalığında bağırsak alışkanlıklarını ve dışkı kıvamını geliştirebilmektedirler. Çoklu probiyotik suşlar ve prebiyotik lif içeren mayalanmış sütün pH ile ilişkili kabızlık üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada; birincil araştırma sorusu, Parkinson hastalığında çoklu probiyotik suşlar ve prebiyotik lif içeren bir mayalanmış süt tüketiminin kabızlığı iyileştirip iyileştiremeyeceğidir. Yapılan çalışma sonucunda, Parkinson hastalığı ve kabızlığı olan hastalar için, probiyotik ve prebiyotik içeren fermante sütlerin bağırsak hareketlerinin sıklığını artırdığını kanıtlamaktadır. Sonuçta; probiyotik suşlar ve prebiyotik lif, kabızlığı olan Parkinson hastalarında bağırsak alışkanlıklarını iyileştirmektedir (Barichella ve ark., 2016).

Yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus casei shirota* uygulamasından sonra şişkinlik, ağrı ve eksik boşaltım hissi gibi belirtilerin yanı sıra dışkı şekli önemli ölçüde iyileşmiştir. *Lactobacillus casei shirota*'nın dışkı kıvamı ve sıklığı üzerine orta derecede etkileri ortaya çıkmıştır ve bunlardan biri de kolon geçiş süresinde olumlu etkilerinin olmasıdır. Bu bulgular ışığında, Parkinson hastalığında probiyotiklerin kabızlık üzerindeki olası faydaları görülmektedir. Parkinson hastalığı ile ilişkili kabızlık tedavisinde yaşam tarzı ve diyetel düzenlemeler kabızlık rahatlmasını destekleyebilirken, izole veya belirgin çıkış tıkanıklığı kabızlığının spesifik durumunda, botulinum nörotoksin A'nın enjeksiyonu, semptomları iyileştirebilmektedir. (Carrasco ve ark., 2018).

Prebiyotikler ve multistrain probiyotiklerin kombinasyonları bağırsak üzerinde yararlıdır. Gastrointestinal sistemde sindirilmemiş ve bakteriyel metabolizmanın önemli substratları olarak işlev gören prebiyotikler büyüme modülasyonunda veya mikrobiyota aktivitesinde rol oynamaktadırlar. Probiyotiklerin bağırsak fonksiyonunu iyileştirebileceği mekanizmalar çoğunluktadır. Fekal hacimdeki artış ve bağırsak alışkanlığı tutarlılığındaki değişikliklerle ilişkili olumlu etkilerinin yanı sıra, birkaç bakteri-konakçı etkileşimleri, bağışıklık sisteminin uyarılması, lokal iltihaplanmalarda ve epitelyal geçirgenlikte azalmanın yanı sıra, bakteriyel ürünler veya metabolitler tarafından nöromotor-duyusal disfonksiyonun modülasyonuna katkıda bulunabilmektedirler. Özellikle Parkinson hastalığında tüm bu hipotezler önemlidir. Buna bağlı olarak,

bağırsak mikrobiyotalarının manipülasyonu gangliyon kaybını ve işlev bozukluğunu azaltabilmektedir (Barichella ve ark., 2016).

Probiyotikler, aynı zamanda ince bağırsak bakteriyel aşırı büyüme sendromu (SIBO)'nu tedavi etmek için yararlı olabilecek bakterileri normal flora ile yeniden üreterek ve SIBO semptomlarına neden olan patojenik metan üreten anaerobik bakterileri inhibe eden canlı bakteriler ve mayalardır. Probiyotiklerin bağırsak epitelinde, beslenmede ve bağışıklık sisteminde mukoza seviyesinde inflamatuvar yanıtları azaltarak ve dolayısıyla motilitede iyileşme sağlayarak duyuşsal tepkileri ve sinyalleşmeyi arttırdığı gösterilmiştir.

Ojetti ve arkadaşlarının ince bağırsak bakteriyel aşırı büyüme sendromu olan hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada (Ojetti ve ark., 2014). *Lactobacillus reuteri*'nin fonksiyonel kabızlığı olan hastalarda plaseboya göre bağırsak hareketi sıklığını artırdığı gözlemlenmiştir (Barboza ve ark., 2015).

Kronik kabızlıktaki mikrobiyota, probiyotiklerin kullanımı için bir gerekçe sağlar. Aslında, bağırsak mikrobiyotası bağırsak hareketliliğini etkiler ve dengesizleştğinde kabızlık gibi bazı gastrointestinal bozuklukların gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Probiyotiklerin yeterli miktarda alınmaları konakçıya sağlık yararı sağlamaktadır. *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria*; intraluminal pH seviyesini azaltarak kısa zincirli yağ asitleri üretebilir, böylece kabızlığın tedavisi için faydalı olan kolonik peristaltizm teşvik edilmiştir. Farklı probiyotiklerin (*Lactobacillus plantarum* ve *Bifidobacterium breve* veya *Bifidobacterium lactis*) plaseboya olan etkisini karşılaştıran büyük bir randomize kontrollü çalışma (RCT), kabızlığın tüm yönlerinde belirgin bir iyileşme göstermiştir. Ayrıca bağırsak hareketleri, dışkı frekansının sayısının artırılmasında da olumlu etkilere sahiptir (Ojetti ve ark., 2014).

Her ne kadar probiyotiklerin ve prebiyotiklerin SIBO semptomlarının eradikasyonuna veya iyileştirilmesine veya tedavi süresinin uzamasına yol açıp açmayacağı net olmamakla birlikte probiyotikler; SIBO'nun Parkinson hastalığında tedavi edilmesinde yararlı olabilmekte ve bu tedavi beslenme eksikliklerini bile düzeltebilmektedir.

GI semptomları ve disfonksiyon, Parkinson hastalığında oldukça yaygındır ve motor semptomlardan önce gelebilir, bu da önemli bir morbiditeye ve hastanın yaşam kalitesinde bozulmaya neden olabilir. Kabızlığı belirlemek ve önlemek, Parkinson hastalarının tedavisi için çok önemlidir. SIBO ve gastroparezi (GP) tedavisi, Parkinson hastalarının motor semptomlarını iyileştirebilir (Barboza ve ark., 2015).

Parkinson hastalığı (PD) istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve yürüme bozukluğu gibi motor bozukluklarla tanımlanır, ancak bilişsel bozukluk, hipozmik, anksiyete, depresyon, uyku bozuklukları ve belirgin şekilde gastrointestinal (GI) disfonksiyon gibi motor dışı özellikler giderek artmaktadır ve yaşam kalitesi üzerinde derin bir etki yaratmaktadır. Parkinson hastalarında gözlenen bağırsak semptomları inflamasyon koşullarıyla tutarlıdır. Parkinson hastalarında kabızlık, yavaş bağırsak geçiş süresine atfedilir, bir semptom da sık sık inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD) ve obezite gibi kronik GI inflamasyonu içeren diğer durumlarda gözlemlenir. Özellikle Parkinson hastalarında probiyotik kullanımı ile kemokinlerin ve diğer inflamatuvar faktörlerin daha yüksek seviyeleri ile ilişkilidir. Probiyotiklerin, mukozal immün aktiviteyi uyardığı düşünülür ve bunlar, birincil olarak tolerojenik hücre tiplerini alan kemokinlerin üretimini arttırmaktadırlar. Bununla birlikte, Parkinson hastalarında yaşanan sindirim problemleri ve bu nedenle bağırsaklık faktörlerinin yüksek seviyelerinin kronik GI sorunlarından kaynaklanabileceği ve probiyotiklerin Parkinson hastalığı olan bireylerde bu semptomları azaltabileceği muhtemeldir. Sonuç olarak ise probiyotik kullanımının, Parkinson hastalarında konstipasyonu iyileştirebileceği ileri sürülmektedir (Houser ve ark., 2018).

Migren ve Probiyotik Kullanımı

Migren, yüzyıllardır hekimleri ve bilim adamlarını büyüleyen karmaşık nörobiyolojiye sahip yaygın bir nörolojik bozukluktur (Monteith ve ark., 2011).

Migren; Küresel nüfusun yaklaşık % 15'ini etkileyen baş ağrısı ile karakterize yaygın bir kronik hastalıktır. Migren baş ağrısı ve gastrointestinal bozukluklar arasındaki ilişkiler incelendiğinde sık sık gastrointestinal bozukluk yaşayan kişilerin daha yüksek baş ağrıları prevalansının olduğunu göstermiştir. Dahası, infantil kolik, migren baş ağrısının erken yaşamsal bir ifadesi olarak bilinmektedir. Diğer çalışmalar, migren baş ağrısının iltihaplı bağırsak hastalığı ve çölyak hastalığı ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu, bununla birlikte özellikle bağırsak bakterilerine ait olan migren baş ağrısının ve gastrointestinal mikrobiyolojinin spesifik ilişkisinin açık olmadığını ortaya koymaktadır. Muhtemel altta yatan etiyolojiler, gastrointestinal hastalıklara neden olan veya bunlardan kaynaklanan artan bağırsak geçirgenliğine ve enflamatuvar reaksiyonlara bağlanmaktadır (Dai ve ark., 2017).

Migren duyarlılığı; genetik, hormonal ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. Migrenin fizyopatolojisi karmaşıktır ve hala tam olarak anlaşılammıştır. Birçok farklı nöropeptid, nörotransmitter ve beyin yolu etkilenmiştir. Migrende yer alan sayısız mekanizma ve yollarla bağlantılı olarak, çeşitli multisistemik komorbiditelerin

(örn., Kardiyovasküler, psikiyatrik ve diğer nörolojik durumlar) migren ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur. Son raporlar, genel popülasyona kıyasla migren hastalarında artan gastrointestinal (GI) bozukluk sıklığını göstermektedir. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, irritabl barsak sendromu, gastroparezi, hepatobiliyer bozukluklar, çölyak hastalığı ve mikrobiyotada değişiklikler migren oluşumuna bağlanmıştır. Dolaşım sistemine geçen inflamatuvar ve vasoaktif mediatörler ile kronik inflamatuvar yanıt, bağırsak mikrobik durumunun enterik immünolojik ortamda modülasyonu ve otonomik ve enterik sinir sisteminin disfonksiyonu gibi bağırsak-beyin eksenini içeren birçok mekanizma açıklanmıştır (Lemarroy ve ark., 2016).

Migren, erkeklerde yaşam boyu prevalansı % 13, kadınlarda ise % 33 olan yaygın bir başağrısıdır. Migren karmaşık bir nörojenik inflamatuvar bozukluk olarak kabul edilebilir ancak patofizyoloji hala tam olarak anlaşılamamıştır (Hemert ve ark., 2014).

Migren, genel ABD nüfusunun yaklaşık beşte birini etkileyen birincil baş ağrısı hastalığıdır ve kadınlarda erkeklere göre görülme sıklığı daha fazladır. Özellikle auralı migren yaygın olarak görülmektedir (Kurth ve ark., 2016).

Migren, primer baş ağrıları gibi küme ve gerilim baş ağrılarını içeren, hastalarda ağrı ve sakatlığa neden olan yaygın nörolojik bozukluklardır. Migrenin mekanizması çok iyi anlaşılmamıştır, ancak mevcut klinik bulgular, beyin ve beyin sapının aktivasyonu nedeniyle migren tetikleyicisi olarak beyin bozukluğuna işaret etmektedir (Mohtashem ve ark., 2010).

Bağırsak mikrobiyota ve beyin fonksiyonu arasındaki ilişki ve migren baş ağrısına sahip olan bireylerde probiyotik takviyelerinin etkisi ve bu etkinin altında yatan potansiyel mekanizmalar araştırılmıştır. Probiyotikler, konakçının sağlığı için yararlı olan mikroorganizmalardır ve başlıca probiyotiklerden olan laktobasil ve bifidobakterileri, bağırsak epitelyal bariyerinin bütünlüğünü arttırmaktadırlar. Bu probiyotiklerin, antibiyotikle ilişkili diyare, nekrotizan enterokolitin önlenmesi ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi gastrointestinal bozukluklarda terapötik etkinliği kanıtlamıştır. Bağırsaklarla ilişkili hastalıkların tedavisinde ve önlenmesinde probiyotik takviyelerin altında yatan mekanizmalardan biri, bağırsak bariyeri fonksiyonunun çeşitli mekanizmalarla güçlendirilmesidir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçları, probiyotiklerin, bağırsak epitel tabakasında sıkı birleşme proteinlerinin ekspresyonunun modülasyonu yoluyla bağırsak epitelyal bariyerini geliştirebileceğini göstermiştir. Probiyotikler artan bağırsak geçirgenliğini onarabildikleri ve bağırsak bariyeri işlevini koruyabildikleri için,

bu mikroorganizmalar hastalarda artmış bağırsak epitelyal geçirgenliği ile migren baş ağrısını hafifletebilmektedirler (Dai ve ark., 2017).

Migren karmaşık bir nörojenik inflamatuvar bozukluktur ve patofizyoloji araştırılmaktadır. Bir klinik çalışmada, migren ağrısı olan 40 hasta, 3 ay boyunca vitaminler, mineraller, mikrobeyinler, bitkiler ve probiyotikler dahil olmak üzere çeşitli besinler almıştır. 3 aylık etkili tedaviden sonra, migren baş ağrısı olan bu hastaların yaşam kalitesi skoru 76'ya yükseldi ve % 60'ı migren baş ağrısı ataklarının neredeyse tamamen azaldığını ve yaşam kalitelerinin arttığı görülmüştür. Migren baş ağrısı gönüllülerinde yapılan bir pilot çalışmada, katılımcılara 12 hafta boyunca günde 2 g multispecies probiyotik ürün verilmiştir. Probiyotik ürünler etkili ve yararlı bakteriyel suşları içermektedirler: *Bifidobacterium bifidum* W23, *Bifidobacterium lactis* W52, *Lactobacillus acidophilus* W37, *Lactobacillus brevis* W63, *Lactobacillus casei* W56, *Lactobacillus salivarius* W24, *Lactococcus lactis* W19 ve *Lactococcus lactis* W58. Bu, migren baş ağrılı hastaları tedavi etmek için probiyotik ürünleri kullanan ilk çalışmadır. Başlangıçta ve 12 haftalık probiyotik tedaviden sonra katılımcılar migren atağının yoğunluğunu değerlendirmek için 2 baş ağrısı anketi, Migraine Engellilik Değerlendirme Ölçeği (MIDAS) ve Henry Ford Hastanesi Baş Ağrısı Engellilik Envanteri'ni (HDI) tamamlamışlardır. Çalışma, katılımcıların % 67'sinin migren günlerinin sayısında bir azalma olduğunu, bunun % 15'inde artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu çalışmada, migren günlerinde azalma görülmüştür. Ayrıca, probiyotiklerin en büyük avantajı neredeyse hiç yan etki göstermemiş olmalarıdır. Şimdiye kadar, migren baş ağrısı hastalarının probiyotik ürünlerle tedavi edildiği randomize kontrollü hiçbir klinik çalışma yayınlanmamıştır. Migren baş ağrısına benzer şekilde, depresyon ve anksiyeteyi içeren beyin rahatsızlıklarının artan bağırsak geçirgenliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bağırsak mikrobiyomunda bir iyileşme ve inflamasyonun azalması bağırsak ve beyin fonksiyonlarını güçlendirmede olumlu etkilere sahip olabilir. Ayrıca, probiyotiklerin, migren baş ağrısı ataklarının sıklığı ve şiddeti üzerinde yararlı bir etkiye sahip olabileceği sonucuna varılabilmektedir. Migren baş ağrılı hastalarda probiyotiklerin klinik etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için gelecekte büyük ölçekli randomize plasebo kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir (Roos ve ark., 2015).

Probiyotikler ile fermente süt ürünleri verilen bir grup sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışmada (*Bifidobacterium animalis* subsp *Lactis*, *Streptococcus thermophiles*, *Lactobacillus bulgaricus*, ve *Lactococcus lactis* subsp *Lactis*) duyuşsal ve visero sensör kortekslerde dağıtılmış fonksiyonel bir ağ incelenmiştir. Klinik öncesi kanıt bağırsak mikrobiyotalarının duygusal davranış ve altta yatan beyin

mekanizmaları üzerindeki önemli bir etkisini desteklemektedir. Mikropsuz farelerde yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının beyin gelişiminde ve sonuçta ortaya çıkan yetişkin ağrı tepkileri ve duygusal davranışlarda ve ayrıca yetişkin hipotalamus-hipofizer aks yanıtında önemli rol oynadığını göstermiştir. Fekal transplant, antibiyotik veya probiyotik içeren yetişkin kemirgenlerde normal bağırsak florasının değişmesinin, beyin biyokimyasının yanı sıra ağrı ve duygusal davranışları da modüle ettiği bildirilmiştir. Probiyotiklerin bağırsak fonksiyonu ve visseral duyarlılık üzerinde güçlü etkileri vardır (Tillisch ve ark., 2013).

Birçok çalışma, migrenin; irritabl bağırsak sendromu (IBS), inflamatuvar barsak sendromu ve çölyak hastalığı dahil olmak üzere gastrointestinal (GI) bozukluklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Miyelin ve GI hastalıklarının muhtemel altta yatan mekanizmaları bağırsak geçirgenliği ve iltihaplanmayı arttırabilmektedir. Düzenli olarak GI semptomları yaşayan kişilerde baş ağrısı sıklığı arttıkça daha yüksek bir baş ağrıları prevalansı vardır. Bu nedenle, migren hastalarında bu mekanizmaları daha fazla araştırmak faydalı olmaktadır. Bu mekanizmalar ayrıca, migren hastalarında pre ve probiyotik kullanımının etkilerini araştırmak için bir gerekçe sunmaktadırlar.

Migren ile ilişkili GI bozukluklarının tedavisinde olası probiyotiklerin çalışma mekanizmalarından biri de barsak bariyerinin güçlendirilmesidir. Sağlıklı erişkinlerde yapılan randomize çift kör, plasebo kontrollü bir geçiş çalışmasında, probiyotikler epitelyal tabakadaki sıkı birleşme proteinlerinin yerini değiştirerek epitel bariyerini geliştirebilmiştir. Bağırsak bariyeri, bakterinin, toksinlerin ve antijenlerin bağırsak lümeninden vücuda translokasyonunu önlemede önemlidir. Probiyotikler, özellikle epitel bariyer fonksiyonunu geliştirebilir. Probiyotiklerin göstermiş oldukları olumlu bir sonuç, pozitif epitelyal bariyer fonksiyonu sağlamalarıdır (Hemert ve ark., 2013).

Probiyotikler, insanlarda bağırsak bariyeri fonksiyonunun korunmasında veya iyileştirilmesinde bir rol oynayabildiği için, migren hastalarında da artmış bir bağırsak geçirgenliği ile faydalı bir etkiye sahip olabilmektedirler. Yapılan kontrolsüz bir çalışmada, 40 farklı migren hastasında farklı probiyotikler (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Enterococcus faecium* ve *Bifidobacterium bifidum*) ile vitaminler, mineraller, mikroblesinler ve otların kombinasyonlarının etkileri incelenmiştir. Çalışmada dört farklı probiyotik kombinasyonundan (*Lactobacillus acidophilus* (DDS-1 suşu), *Lactobacillus bulgaricus*, *Enterococcus faecium* ve *Bifidobacterium bifidum*) oluşan bir karışım oluşturularak probiyotiklerin migren ile ilişkili olup olmadığı incelenmiştir. Probiyotikler, bağırsaklarda yaşayan ve besinlerin sindirimi ve

emilimine yardımcı olan yararlı bakterilerdir. Laktobasil ve Bifidobakteriler, bağırsak florasının dengesini korurlar, laktik asit, hidrojen peroksit ve bağırsak asiditesini artıran ve birçok zararlı bakterinin çoğalmasını engelleyen asetik asit gibi organik bileşikler üretirler. Probiyotik bakteriler, aynı zamanda bakteriyosinleri de üretirler ve istenmeyen mikroorganizmaları öldürmek için doğal antibiyotiklerdir. Migreni önlemek için beslenme tedavisinde probiyotiklerin kullanılmasına ilişkin teori, peptidlerin ve probiyotiklerin kombinasyonunun, çoğu hastada besin asimilasyonunu iyileştirmesi gerektiğidir (Sensenig ve ark., 2001).

Kaynaklar

- Abraham, D., Felszeghy, K., Feher, J., Radak, Z. (2016). Interval training and probiotic supplementation a new prospect in the prevention of Alzheimers Disease: YI-07. *Free Radical Biology and Medicine*, 96:17–18.
- Abraham, D., Radak, Z., Feher, J. (2016). Exercise and Probiotics Attenuate the Development of Alzheimer Disease in Mice. *Free Radical Biology and Medicine*, 100:165.
- Akbari, E., Asemi, Z., Daneshvar, R. K., 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. *Front Aging Neurosci*, 10; 8: 256.
- Allen, S. J., Martinez, E. G., Gregorio, G. V., Dans, L. F. (2010). Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *The Cochrane Collaboration*, 10(11): 1-96.
- Al-Sheraji, S. H., Ismail, A., Manap, M. Y., Mustafa, S., Yusof, R. M., Hassan, F. A. (2013). Prebiotics as functional foods: A review. *Journal of Functional Foods*, 5(4): 1542-1553.
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D.R., Fernandes, G.R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J.M., Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., Kurokawa, K., Leclerc, M., Levenez, F., Manichanh, C., Nielsen, H.B., Nielsen, T., Pons, N., Poulain, J., Qin, J.J., Sicheritz-Ponten, T., Tims, S., Torrents, D., Ugarte, E., Zoetendal, E.G., Wang, J., Guarner, F., Pedersen, O., de Vos, W.M., Brunak, S., Dore, J., Weissenbach, J., Ehrlich, S.D., Bork, P., Consortium, M. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, 473:174–180.
- Atarashi, K., Tanoue, T., Oshima, K., Suda, W., Nagano, Y., Nishikawa, H., Fukuda, S., Saito, T., Narushima, S., Hase, K., Kim, S., Fritz, J. V., Wilmes, P., Ueha, S., Matsushima, K., Ohno, H., Ollé,

- B., Sakaguchi, S., Taniguchi, T., Morita, H., Hattori, M., Honda, K. (2013). Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*, 500 (7461): 232-6.
- Barboza, J. L., Okun, M. S., Moshiree, B. (2015). The treatment of gastroparesis, constipation and small intestinal bacterial overgrowth syndrome in patients with Parkinson's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 16(16): 2449-64.
- Barichella, M., Pacchetti, C., Bolliri, C., Cassani, E., Lorio, L., Pusani, C., Pinelli, G., Privitera, G., Cesari, L., Faierman, S. A., Caccialanza, R., Pezzoli, G., Cereda, E. (2016). Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease. *American Academy of Neurology*, 87(12): 1274-80.
- Barreiro, L. C., Eixarch, H., Montalban, X., Espejo, C. (2018). Combined therapies to treat complex diseases: The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 17(2): 165-174.
- Carrasco, A. J. P., Timmermann, L., Pedrosa, D. J. (2018). Management of constipation in patients with Parkinson's disease. *Nature Partner Journals Parkinsons Diseases*, 4:6.
- Ceapa, C., Wopereis, H., Rezaiki, L., Kleerebezem, M., Knol, J., Oozeer, R. (2013). Influence of fermented milk products, prebiotics and probiotics on microbiota composition and health. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 27(1): 139-155.
- Clavel, T., Fallani, M., Lepage, P., Levenez, F., Mathey, J., Rochet, V., Serezat, M., Sutren, M., Henderson, G., Pelissero, C.B., Tondu, F., Blaut, M., Dore, J., Coxam, V. (2005). Isoflavones and Functional Foods Alter the Dominant Intestinal Microbiota in Postmenopausal Women. *Human Nutrition and Metabolism*, 135(12), 2786-92.
- Corr, S. C., Li, Y., Riedel, C. U., O'Toole, P. W., Hill, C., Gahan, C. G. (2007). Bacteriocin production as a mechanism for the antiinfective activity of *Lactobacillus salivarius* UCC118. *Proc Natl Acad Sci.*, 104: 7617-7621.
- Cuervo, A., Valde, L., Salazar, N., Gavila, C. R., Madiedo, P. R., Gueimonde, M., Gonzalez, S. (2014). Pilot Study of Diet and Microbiota: Interactive Associations of Fibers and Polyphenols with Human Intestinal Bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62, 5330-5336.
- Dai, Y. J., Wang, H. Y., Wang, X. J., Kaye, A. D., Sun, Y. H. (2017). Potential Beneficial Effects of Probiotics on Human Migraine Headache: A Literature Review. *Pain Physician*, 20(2):251-255.

- Duncan, S., Flint, H. (2003). Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas*, 75:44-50.
- Farhadi, A., Banan, A., Fields, J., Keshavarzian, A. (2003). Intestinal barrier: An interface between health and disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 18: 479–497.
- Fleming, J. O., Isaak, A., Lee, J. E., Luzzio, C. C., Carrithers, M. D., Cook, T. D. (2011). Probiotic helminth administration in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 1 study. *Mult Scler*, 17: 743-54.
- Fonteles, T. H., Rodrigues, S. (2018). Prebiotic in fruit juice: processing challenges, advances, and perspectives. *Current Opinion in Food Science*, 22:55-61.
- Forsyth, C. B., Shannon, K. M., Kordower, J. H. (2011). Increased intestinal permeability correlates with sigmoid mucosa alpha-synuclein staining and endotoxin exposure markers in early Parkinson's disease. *PLoS One*, 6:28032.
- Gareau, M. G., Wine, E., Rodrigues, D. M., Cho J. H, Whary, M. T., Philpott, D. J., MacQueen, G., Sherman, P. M. (2011). Bacterial infection causes stress-induced memory dysfunction in mice. *Gut Microbiota*, 60: 307-317.
- Guarner, F., Bourdet, S. R., Brandtzaeg, P., Gill ,H. S., McGuirk, P., Eden ,W., Versalovic, J., Weinstock, J. V., Rook, G. A. (2006). Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*, 3(5): 275-84.
- Hemert, S., Breedveld, A.C., Rovers, J. M. P., Vermeiden, J. P. W., Witteman, B. J. M., Smits, M. G., Roos, N. M. (2014). Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Frontiers in Neurology*, 21;5: 241.
- Hemert, S., JVerwer, J., Schütz, B. (2013). Clinical Studies Evaluating Effects of Probiotics on Parameters of Intestinal Barrier Function. *Advances in Microbiology*, 3: 212-221.
- Hooper, L. V., Gordon, J. I. (2001). Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science*, 292: 1115–1118.
- Houser, M. C., Chang, J., Factor, S. A., Molho, E. S., Zabetian, C. P., Hill-Burns, E. M., Payami, H., Hertzberg, V. S., Tansey, M. G. (2018). Stool Immune Profiles Evince Gastrointestinal Inflammation in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*.
- Hu, X., Wang, T., Jin, F. (2016). Alzheimer's disease and gut microbiota. *Science China Life Sciences*, 59(10): 1006-1023.

- Kaur, I. P., Chopra, K., Saini, A. (2002). Probiotics: potential pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Sci*, 15:1–9.
- Keshavarzian, A., Green, S. J., Engen, P. A. (2015). Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30: 1351–1360.
- Khoder, G., Menhali, A. A., Al-Yassir, F., Karam, S. M. (2016). Potential role of probiotics in the management of gastric ulcer. *Exp Ther Med*. 12:3–17.
- Kouchaki, E., Tamtaji, O. R., Salami, M., Bahmani, F., Kakhaki, R. D., Akbari, E., Ebrahimi, M. T., Jafari, P., Asemi, Z. (2017). Clinical and metabolic response to probiotic supplementation in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Nutrition*, 36(5): 1245-1249.
- Kurth, T., Winter, A. C., Eliassen, A. H., Dushkes, R., Mukamal, K. J., Rimm, E. B., Willett, W. C., Manson, J. E., Rexrode, K. M. (2016). Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ*, 353: 2610.
- Lavasani, S., Dzhabazov, B., Nouri, M., Fak, F., Buske, S., Molin, G., Thorlacius, H., Alenfall, J., Jeppsson, B., Westrom, A. (2010). Novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL10 producing regulatory T cells, *PLoS One* 5: 9009.
- Lemarro, C. C., Gutierrez, R. R., Robles, R. M., Rivera, A. M. (2016). Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World Journal Gastroenterology*, 22(36): 8149-8160.
- Lemus, H. N., Warrington, A. E., Rodriguez, M. (2018). Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurol Clin*, 36(1): 1-11.
- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., Gordon, J. I. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444:1022–1023.
- Lipton, R. B., Stewart, W. F. (1993). Migraine in the United States: a review of epidemiology and health care use. *Neurology*, 1993; 43:6-10.
- Mancuso, C., Santangelo, R. (2017). Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: The long way between preclinical studies and clinical evidence. *Pharmacological Research*, 129: 329-336.
- Messaoudi, M., Lalonde, R., Violle, N., Javelot, H., Desor, D., Nejdi, A., Bisson, J. F., Rougeot, C., Pichelin, M., Cazaubiel, M., Cazaubiel, J. M. (2011). Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic

- formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in rats and human subjects. *British Journal of Nutrition*, 105: 755–764.
- Mohammadi, A. A., Jazayeri, S., Khosravi, D. K., Solati, Z., Mohammadpour, N., Asemi, Z. (2015). The effects of probiotics on mental health and hypothalamic pituitary-adrenal axis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutr Neurosci*.
- Mohtashem, S., Rafael, C., Raheleh, A., Javier, Y. (2010). Neuropeptides and other chemical mediators, and the role of anti-inflammatory drugs in primary headaches. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, 9(3): 170-188.
- Monteith, T. S., Peter J. Goadsby, P.J. (2011). Acute Migraine Therapy: New Drugs and New Approaches. *Current Treatment Options in Neurology*, 13(1): 1–14.
- Notay, M., Foolad, N., Vaughn, A. R., Sivamani, R. K. (2017). Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Treatment and Prevention of Adult Dermatological Diseases. *American Journal of Clinical Dermatology*, 18(6): 721-732.
- Ohland, C. L., MacNaughton, W. K. (2010). Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 298:807–819.
- Ojetti, V., Laniro, G., Tortora, A., D'Angelo, G., Rienzo, T. A., Bibbò, S., Migneco, A., Gasbarrini, A. (2014). The effect of Lactobacillus reuteri supplementation in adults with chronic functional constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal Gastrointestinal and Liver Diseases*, 23(4): 387-91.
- O'Shea, E. F., O'Connor, P. M., Raftis, E. J., O'Toole, P. W., Stanton, C., Cotter, P. D., Ross, R. P., Hill, C. (2011). Production of multiple bacteriocins from a single locus by gastrointestinal strains of Lactobacillus salivarius. *J Bacteriol*, 193: 6973-6982.
- Parashar, A., Udayabanu, M. (2017). Gut microbiota: Implications in Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Disorders*, 38:1-7.
- Roman, P., Abalo, R., Marco, E. M., Cardona, D. (2018). Probiotics in digestive, emotional, and pain-related disorders. *Behavioural Pharmacology*, 2(3): 103-119.
- Pelletier, D., Hafler, D. A. (2012). Fingolimod for Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 366(4): 339-47.

- Qiu, C., Ronchi, D., Fratiglioni, L. (2007). The epidemiology of the dementias: an update. *Services research and outcomes*, 20: 380-385.
- Roos, N. M., Giezenaar, C. G., Rovers, J. M., Witteman, B. J., Smits, M. G., Hemert, S. (2015). The effects of the multispecies probiotic mixture Ecologic®Barrier on migraine: results of an open-label pilot study. *Beneficial Microbes*, 6(5): 641-646.
- Routhiau, V. G., Rakotobe, S., Lecuyer, Mulder, E., Lan, A., Bridonneau, C., Rochet, V., Pisi, A., Paepe, M., Brandi, G., Eberl, G., Snel, J., Kelly, D., Bensussan, N. C. (2009). The Key Role of Segmented Filamentous Bacteria in the Coordinated Maturation of Gut Helper T Cell Responses. *Immunity Article*, 31:677–689.
- Sanders, M. E., Benson, A., Lebeer, S., Merenstein, D. J., Klaenhammer, T. R. (2018). Shared mechanisms among probiotic taxa: implications for general probiotic claims. *Current Opinion in Biotechnology*, 49: 207-216.
- Sensenig, J., Marrongelle, J., Johnson, M., Staverosky, T. (2001). Treatment of Migraine with Targeted Nutrition Focused on Improved Assimilation and Elimination. *Alternative Medicine Review*, 6(5):488-94.
- Tankou, S. K., Regev, K., Healy, B. C., Cox, L. M., Tjon, E., Kivisakk, P., Vanande, I. P., Cook, S., Gandhi, R., Glanz, B., Stankiewicz, J., Weiner, H. L. (2018). Investigation of probiotics in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 24(1): 58-63.
- Tankou, S. K., Regev, K., Healy, B. C., Tjon, E., Laghi L., Cox, L. M., Kivisäkk, P., Pierre, I. V., Lokhande, H., Gandhi, R., Cook, S., Glanz, B., Stankiewicz, J., Weiner, H. L. (2018). A probiotic modulates the microbiome and immunity in multiple sclerosis. *Annals of Neurology*.
- 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*, 144:1394–1401.
- Timmerman, H. M., Koning, C. J., Mulder, L., Rombouts, F. M., Beynen, A. C. (2010). Monostrain, multistrain and multispecies probiotics-A comparison of functionality and efficacy. *International journal of food microbiology*, 96:219-33.
- Tripathi, M. K., Giri, S. K. (2014). Probiotic functional foods: Survival of probiotics during processing and storage. *Journal of Functional Foods*, 9:225-241.

Türkay, Ö. & Saka, M. (2016). Konstipasyon ve Diyet. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, 20(3).

Wang, T., Hu, X., Liang, S., Li, W., Wu, X., Wang, L., Jin, F. (2015). Lactobacillus fermentum NS9 restores the antibiotic induced physiological and psychological abnormalities in rats. *Beneficial Microbes*, 6(5): 707-717.

Zubillaga, M., Weill, R., Postaire, E., Goldman, C., Caro, R., Boccio, J. (2001). Effect of probiotics and functional foods and their use in different diseases. *Nutrition Research*, 21:569–579