

Mikrobiyota ve Ruh Sağlığı İlişkisi: Bütüncül Bir Bakış

Relationship Between Microbiota and Mental Health: A Holistic View

 Veysel Kaplan¹,  Alican Bilden²,  Ömer Kaplan³

¹Harran Üniversitesi, Şanlıurfa

²Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Kırşehir

³Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul

ÖZ

İnsan bağırsağındaki mikroorganizmalar, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla beyin işlevlerini ve ruh sağlığını düzenlemektedir. Bu çift yönlü iletişim ağı; sinirsel (örn. vagus siniri), endokrin (örn. kortizol, serotonin), immün (örn. sitokinler) ve mikrobiyal metabolit (örn. kısa zincirli yağ asitleri) yollarını kapsamaktadır. Son dönem çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliğin depresyon, anksiyete, otizm spektrum bozuklukları, şizofreni, bipolar bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu gibi psikiyatrik bozuklukların patogeneğinde rol oynadığını ortaya koymaktadır. Azalmış mikrobiyal çeşitlilik, yararlı kısa zincirli yağ asidi üreten bakterilerin tükenmesi ve proinflatuvar taksonların artışı ile karakterize olan değişmiş mikrobiyal profillerin, nöropsikiyatrik semptomatoloji ile tutarlı biçimde ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmalar, probiyotikler, prebiyotikler ve diyet değişiklikleri gibi mikrobiyota temelli müdahalelerin ruh sağlığı üzerinde etkili olabileceğini göstermekte; bu da "psikobiyotikler" kavramının ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Bu derleme, bağırsak mikrobiyotası ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanistik temellere dair kapsamlı bir sentez sunmakta ve mikrobiyota temelli stratejilerin terapötik potansiyelini değerlendirmektedir. Ayrıca, kişiye özel psikobiyotik tedaviler, bağırsak mikrobiyotasından türetilmiş biyobelirteçler ve bunların psikiyatrik bakımda pratik uygulamaları gibi yeni gelişmeleri de incelemektedir. Bütüncül bir bakış açısını benimseyen bu çalışma, disiplinler arası etkileşimi güçlendirmeyi ve bağırsak ile beyin arasındaki dinamik ilişkinin temellerine dayalı bütüncül ruh sağlığı yaklaşımlarının gelişimine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Anahtar sözcükler: Mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini, psikobiyotikler, psikiyatrik bozukluklar, ruh sağlığı

ABSTRACT

The microorganisms in the human intestine regulate brain function and mental health through the microbiota-gut-brain axis. This bidirectional communication network encompasses neural (e.g., vagus nerve), endocrine (e.g., cortisol, serotonin), immune (e.g., cytokines), and microbial metabolite (e.g., short-chain fatty acids) pathways. Recent studies highlight the role of gut dysbiosis in the pathogenesis of psychiatric disorders such as depression, anxiety, autism spectrum disorders, schizophrenia, bipolar disorder, and post-traumatic stress disorder. Altered microbial profiles—marked by reduced microbial diversity, depletion of beneficial short-chain fatty acids-producing bacteria, and increased pro-inflammatory taxa—have been consistently associated with neuropsychiatric symptomatology. Studies have shown that microbiota interventions such as probiotics, prebiotics and dietary changes can affect mental health, giving rise to the concept of 'psychobiotics'. This narrative review presents a comprehensive synthesis of the mechanistic underpinnings linking gut microbiota to psychiatric disorders and evaluates the therapeutic potential of microbiota-based strategies. It also explores new developments such as tailored psychobiotic treatments, biomarkers derived from the gut microbiota, and their practical applications in psychiatric care. By adopting an integrative perspective, this review aims to bridge disciplines and foster the development of holistic mental health care approaches grounded in the dynamic interplay between the gut and the brain.

Keywords: Microbiota-gut-brain axis, psychobiotics, psychiatric disorders, mental health

Giriş

Mikrobiyota, belirli bir çevrede yaşayan tüm mikroorganizmaları (bakteriler, virüsler, mantarlar ve arkeler) ifade etmektedir. İnsan vücudunda özellikle bağırsaklarda yoğunlaşan mikrobiyota, yaklaşık trilyonlarca mikroorganizma içermesi nedeniyle adeta ek bir organ gibi işlev görmektedir ve bir metabolik makine gibi bedenin fizyolojisini çeşitli şekillerde etkilemektedir (Khan ve ark. 2025). Bağırsak-beyin eksen kavramı ise bağırsak mikrobiyotası ile merkezi sinir sistemi arasındaki çift yönlü iletişimi ifade etmektedir. Bu eksen sinirsel (örneğin vagus siniri yoluyla), hormonal ve immünolojik yollar aracılığıyla sürekli bir bilgi alışverişi gerçekleşmektedir (Kodidala ve ark. 2024). Bu mekanizmalar sayesinde mikrobiyota; nörotransmitter üretimi, hormonal dengeler ve bağışıklık yanıtları üzerinde etkili olarak beyin işlevlerini modüle edebilmektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliklerin depresyon, anksiyete, otizm ve şizofreni gibi çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklarla ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur (Delanote ve ark. 2024). Ruh sağlığı bozuklukları geleneksel olarak yalnızca merkezi sinir sisteminden kaynaklanan hastalıklar olarak değerlendirilmiş olsa da, güncel bulgular psikiyatrik durumlar ile gastrointestinal sistem arasında güçlü bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Örneğin, depresyon yaşayan bireylerde gastrointestinal semptomlar en yaygın fiziksel şikâyetler arasında yer almakta; benzer şekilde, anksiyete bozuklukları sıklıkla irritabl bağırsak sendromu gibi bağırsak hastalıklarıyla birlikte görülmektedir. Ayrıca, antidepresan ilaçlar ve psikoterapi yalnızca ruhsal semptomları değil, bağırsakla ilişkili sorunları da hafifletebilmektedir (McGuinness ve ark. 2022). Tüm bu bulgular, ruh sağlığı ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkilerin klinik açıdan önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Mikrobiyota ile ruh sağlığı arasındaki bağlantıya yönelik bilimsel ilgi 2000'li yılların başında ortaya çıkmış ve ilk olarak hayvan modellerinden elde edilen bulgularla dikkat çekmiştir. Özellikle 2010'lu yılların başlarından itibaren, mikrobiyota ile beyin gelişimi, davranış ve psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi öne süren hipotezler giderek daha fazla önem kazanmış ve bu alan "mikrobiyota-beyin eksen" kavramı etrafında hızla gelişmiştir. Başlangıçta spekülatif görülen bu ilişki 2015 sonrasında insan temelli çalışmaların ve sistematik derlemelerin artmasıyla bilimsel bir dayanak kazanmıştır. Günümüzde bu alan, psikiyatri, sinirbilim, mikrobiyoloji ve beslenme bilimlerinin kesişiminde yer alan disiplinlerarası bir araştırma sahası olarak konumlanmaktadır.

Bu derleme, mikrobiyota ile ruh sağlığı arasındaki etkileşimi bütüncül bir bakış açısıyla incelemeyi amaçlamaktadır. İlk olarak bağırsak ile beyin arasındaki iletişim yolları (sinirsel, endokrin, immünolojik ve mikrobiyal metabolitler aracılığıyla) ayrıntılandırılacaktır. Ardından bağırsak mikrobiyotasındaki değişimler ile depresyon, anksiyete, otizm spektrum bozuklukları, şizofreni, bipolar bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) gibi psikiyatrik durumlar arasındaki ilişkiler güncel literatür ışığında değerlendirilecektir. Mikrobiyota müdahalelerinin (probiyotikler, prebiyotikler, diyet vb.) ruh sağlığı üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar ile psikobiyotik kavramı tartışılacaktır. Son olarak, bu alandaki eleştirel tartışmalar, sınırlılıklar, gelecekteki araştırma yönelimleri ve klinik uygulamalara yönelik yansımalar ele alınarak mikrobiyota-ruh sağlığı eksenine kapsamlı bir bakış sunulacaktır.

Bu literatür taraması kapsamında 2010-2025 yılları arasında yayımlanmış İngilizce ve Türkçe makaleler incelenmiştir. Çalışmalar, PubMed, Scopus, Web of Science ve Google Scholar veri tabanları aracılığıyla taranmıştır. "Gut microbiota", "psychobiotics", "psychiatric disorders", "microbiota-gut-brain axis", "mental health", "depression", "anxiety", "autism", "schizophrenia", "bipolar disorder" ve "PTSD" gibi anahtar kelimeler kullanılmıştır. Değerlendirmede öncelik sistematik derlemelere, meta-analizlere ve yüksek etki değerine sahip özgün çalışmalara verilmiş; bulgular nitel olarak sentezlenmiş ve disiplinlerarası bir yaklaşımla yapılandırılmıştır.

Bağırsak Mikrobiyotası ile Beyin Arasındaki İletişim

Bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki iletişim, çok sayıda biyolojik yol aracılığıyla çift yönlü olarak gerçekleşmektedir. Bu bölümde başlıca iletişim mekanizmaları ele alınmaktadır.

Sinirsel Yollar (Vagus Siniri ve Enterik Sinir Sistemi)

Bağırsak ile beyin arasındaki en hızlı ve doğrudan iletişim yollarından biri sinirsel iletimdir. Özellikle vagus siniri, bu eksende kritik bir rol oynamaktadır. Vagus siniri, vücuttaki bilgilerin büyük bölümünü bağırsaktan beyne taşıyan bir "sinyal otolyolu" gibidir; duyuşal liflerinin yaklaşık %80'i afferenttir, yani bilgiyi bağırsaktan beyne iletir. Mikrobiyota, ürettiği bazı moleküller ve etkileşime girdiği bağırsak sinir hücreleri aracılığıyla vagus sinirini uyarabilmektedir (Mendez-Hernandez ve ark. 2025). Örneğin, fareler üzerinde yapılan klasik bir deneyde, probiyotik *Lactobacillus rhamnosus*'un anksiyete benzeri davranışları azalttığı, ancak bu etkinin vagus siniri kesildiğinde ortadan kalktığı gösterilmiştir (Bravo ve ark. 2011). Bu bulgu, mikrobiyota kaynaklı sinyallerin beyne iletilmesinde vagus sinirinin önemini vurgulamaktadır. Ayrıca, bağırsakta bulunan ve "ikinci beyin" olarak adlandırılan enterik sinir sistemi, yüz milyonlarca sinir hücresi ile doğrudan merkezi sinir sistemiyle iletişim kurmaktadır (McGuinness ve ark. 2022). Enterik sinir sisteminden kaynaklanan sinyaller, vagus siniri ve omurilik sinirleri yoluyla beyne iletilerek ruh hali, stres yanıtı ve davranış üzerinde etkiler yaratabilmektedir.

Endokrin Yollar (Hormonlar: Kortizol, Serotonin vb.)

Mikrobiyota-beyin ekseninde endokrin sistem yani hormonal iletişim de önemli bir yere sahiptir. Stres hormonu kortizol, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini aracılığıyla salgılanmakta ve hem beyin hem de bağırsak işlevlerini etkilemektedir. Mikrobiyotanın HPA ekseninin düzenlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir: Steril koşullarda yetiştirilen mikropsuz hayvanlar, normal hayvanlara kıyasla strese karşı aşırı kortizol tepkisi göstermekte; ancak bu anormal stres yanıtı, yararlı bakterilerle erken dönemde kolonize edildiklerinde düzelmektedir (Sudo ve ark. 2004). Bu durum, sağlıklı bir mikrobiyotanın stres hormonlarının dengelenmesi için kritik olduğunu ortaya koymaktadır. Mikrobiyota ayrıca vücuttaki serotonin üretimini de etkilemektedir. Serotoninin yaklaşık %90'ı bağırsaktaki enteroendokrin hücreler tarafından salgılanmakta olup, mikrobiyota bu süreçte önemli bir uyarıcı rol üstlenmektedir (Yano ve ark. 2015). Bazı bağırsak bakterileri, triptofan amino asidinin metabolizmasını değiştirerek serotonerjik sistemi etkilemektedir. Örneğin, bağırsakta bol bulunan bir grup spor oluşturan bakteri, enteroendokrin hücrelerden serotonin salımını artırabilmektedir. Serotonin doğrudan kan-beyin bariyerini geçemese de, vagus siniri uçlarındaki reseptörler aracılığıyla sinir sinyallerine dönüştürülebilmekte veya bağırsak hareketleri ile inflamasyonu düzenleyerek dolaylı biçimde beyin işlevlerini etkileyebilmektedir. Mikrobiyota ayrıca dopamin, GABA (gamma-aminobütirik asit) ve asetilkolin gibi nöroaktif maddeler üretebilir veya düzeylerini modüle edebilir (Delanote ve ark. 2024). Örneğin, bazı *Lactobacillus* türleri GABA üretirken, *Escherichia* türleri norepinefrin sentezleyebilmektedir; bu moleküller bağırsak sinir sistemi aracılığıyla beyinle iletişime geçebilmektedir (Huang ve ark. 2022). Bu şekilde mikrobiyota, endokrin ve nörokimyasal yollar aracılığıyla ruh hali, anksiyete ve bilişsel işlevler üzerinde etkili olmaktadır (Delanote ve ark. 2024).

Bağışıklık Sistemi Yoluyla Etkileşim

Bağırsak-beyin ekseninin bir diğer kritik iletişim yolu bağışıklık sistemidir. Bağırsak, vücuttaki en büyük bağışıklık organlarından biridir ve buradaki immün hücreler sürekli olarak mikrobiyota ile etkileşim içindedir. Sağlıklı bir mikrobiyota, bağırsak mukozasında bağışıklık dengesini korur ve aşırı inflamatuvar yanıtların önüne geçer. Disbiyozis durumunda bağırsak bariyerinin bütünlüğü bozulabilir ve "sızdıran bağırsak" gelişebilir; bu durumda bağırsaktaki toksik moleküller (örneğin bakteriyel lipopolisakkarit, LPS) dolaşıma girerek vücutta düşük düzeyli kronik inflamasyona yol açar (Delanote ve ark. 2024). Depresyon ve şizofreni gibi bozukluklarda birçok inflamasyon belirtecinin yükseldiği bilinmektedir. Nitekim depresyonda görülen disbiyozisin en tutarlı bulgularından biri, anti-inflamatuvar yararlı bakterilerin azalması ve pro-inflamatuvar bakterilerin artmasıdır (Liu ve ark. 2023). Mikrobiyotadan kaynaklanan kronik inflamasyon, sitokinler adı verilen haberci moleküller aracılığıyla beyni etkileyebilmektedir; örneğin IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin artışı, beyinde nöroinflamasyona yol açarak depresyon ve anksiyete benzeri davranış değişikliklerine katkıda bulunabilir (Ting ve ark. 2020; Zhu ve ark. 2020). Ayrıca periferik inflamasyon, beyindeki stres hormonu reseptörlerinin işleyişini bozabilir, nörotransmitter dengesini değiştirebilir ve mikrogliya adı verilen beyin bağışıklık hücrelerini aktive ederek sinir hücrelerinin işlevlerini etkileyebilir.

(Sălcudean ve ark. 2025). Sonuç olarak, sağlıklı bir mikrobiyota profili bağışıklık sistemi aracılığıyla beyne olumsuz sinyaller ileterek ruh sağlığını riske atabilmekte; tersine, psikolojik stres ve ruhsal bozukluklar da bağışıklık yanıtları üzerinden mikrobiyotayı değiştirebilmektedir (çift yönlü etki).

Mikrobiyal Metabolitler (Kısa Zincirli Yağ Asitleri ve Diğerleri)

Bağırsak mikrobiyotası, besinleri parçalayarak çeşitli metabolitler üretir ve bunların bir kısmı beyin işlevlerini etkileyebilmektedir. En iyi çalışılmış örneklerden biri, asetat, propiyonat ve bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri (SCFA)'dır. Mikrobiyota, bu yağ asitlerini diyet liflerini fermente ederken üretir; SCFA'lar, bağırsak hücreleri için temel enerji kaynağı olmanın yanı sıra kan dolaşımına girerek tüm vücutta geniş kapsamlı etkiler göstermektedir (Dalile ve ark. 2019). Özellikle bütirat, anti-inflamatuvar etkileri ve bağırsak bariyeri bütünlüğünü artırıcı özellikleriyle bilinmektedir; ayrıca beyinde nöroaktif etkilere sahiptir. Bütiratin, beyin hücrelerinde histon deasetilaz enzimini inhibe ederek gen ifadesini değiştirdiği ve bu yolla antidepresan benzeri etkiler yarattığı gösterilmiştir (Sun ve ark. 2018). SCFA'lar ayrıca vagus siniri reseptörlerini uyararak ya da kısmen kan-beyin bariyerini geçerek doğrudan beyin bölgelerine ulaşabilmektedir. Örneğin, yüksek propiyonat düzeylerinin bazı bireylerde otizm benzeri nörolojik etkilere yol açabileceği öne sürülmüştür (Hsiao ve ark. 2013). Mikrobiyotanın ürettiği bir diğer önemli metabolit grubu sekonder safra asitleridir; bunlar karaciğer kaynaklı safra asitlerinin bakteriler tarafından modifiye edilmesiyle oluşur ve beyinde TGR5 ve FXR gibi reseptörler üzerinden nörolojik işlevleri etkileyebilir. Triptofan metabolitleri de kritik bir ara yolaktır (Cryan ve ark. 2019). Mikrobiyota, triptofanın serotonine mi yoksa kinürenin yoluna mı yönlendirileceğini etkileyerek nörotransmitter dengesini dolaylı olarak şekillendirir. Örneğin, bağırsak disbiyozisi durumunda triptofanın serotonine dönüşmesi yerine nörotoksik kinüreninlere yıkımı artabilir; bu da depresyon riskini artıran bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Sonuç olarak, mikrobiyota tarafından üretilen metabolitler hem periferik organlar hem de merkezi sinir sistemi için kimyasal haberci işlevi görmektedir. Nitekim hayvan deneylerinde, sağlıklı bir donörden elde edilen mikrobiyal metabolitlerin (örneğin bütirat takviyesi) depresyon ve anksiyete benzeri davranışları hafiflettiği bildirilmiştir (Agus ve ark. 2018).

Özetle, vagus siniri gibi sinirsel bağlantılar, kortizol ve serotonin gibi hormonal sinyaller, sitokinler gibi bağışıklık faktörleri ve SCFA'lar gibi mikrobiyal metabolitler bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasında çok katmanlı bir iletişim ağı oluşturmaktadır (Delanote ve ark. 2024). Bu ağ sayesinde bağırsaktaki bir değişim, beyin işlevlerini ve dolayısıyla duygu durum ile davranışları etkileyebilir. Benzer biçimde merkezi sinir sistemindeki bir değişim (örneğin kronik stres) de geri bildirim yoluyla bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve işlevlerini değiştirebilir. Bu karmaşık etkileşim ağı, bağırsak-beyin ekseninin ruh sağlığındaki kritik rolünü ortaya koymaktadır.

Mikrobiyota ve Psikiyatrik Bozukluklar

Bağırsak mikrobiyotası ile çeşitli psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiye dair kanıtlar hızla artmaktadır. Bu bölümde depresyon ve anksiyete bozukluklarından otizm spektrum bozukluğuna, şizofreniden bipolar bozukluğa ve travma sonrası stres bozukluğuna (TSSB) kadar farklı klinik durumlarda tespit edilen mikrobiyota değişiklikleri ve olası mekanizmalar ele alınacaktır. İlgili bozukluğa dair bulgular her alt başlık altında özetlenmekte; bölüm sonunda ise kanıt düzeyleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmektedir.

Depresyon

Mikrobiyal Değişiklikler

Depresif bozukluklar, mikrobiyota araştırmalarında yoğun ilgi gören bir konudur. Majör depresyon tanısı alan bireylerin bağırsak mikrobiyotası sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar göstermektedir (Liu ve ark. 2023). Birçok çalışmada alfa çeşitliliğinde (bir birey içindeki mikrobiyal zenginlik ve denge) azalma rapor edilmiş olsa da, McGuinness ve ark. (2022) tarafından yürütülen 44 çalışmanın sistematik incelemesi bu konuda tutarlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Ancak, beta çeşitliliğinde (gruplar arası mikrobiyal kompozisyon farkı) anlamlı değişiklikler tutarlı şekilde rapor edilmiştir. Depresyon

ile ilişkili mikrobiyal profil, özellikle bütirat üreten *Faecalibacterium* ve *Coprococcus* gibi yararlı bakterilerde azalma, *Bacteroides* gibi inflamatuvar türlerde artış içermektedir (Valles ve ark. 2019, Cheung ve ark. 2019). Ayrıca *Eggerthellae* cinsinde artış da depresyonla ilişkilendirilmiştir (Liu ve ark. 2023).

Mekanizmalar

Bütirat gibi kısa zincirli yağ asidi (SCFA) üreten bakterilerin azalması, bağırsak bariyerinin zayıflamasına ve inflamasyonun artmasına yol açabilir. Bu süreç, bağırsak-beyin eksenini üzerinden merkezi sinir sistemini etkileyerek depresif semptomları tetikleyebilir. Proinflamatuvar bakterilerde artış ve anti-inflamatuvar türlerde azalma, sitokin dengesizliği ve nöroenflamasyonla ilişkilidir (Liu ve ark. 2023).

Prelinik Kanıt

Hayvan çalışmaları, mikrobiyotaya bozulmalarının depresif davranışlara yol açabileceğini göstermektedir. Zheng ve ark. (2016), depresyon tanılı bireylerden alınan mikrobiyotanın steril koşullarda yetiştirilen farelere nakledilmesiyle, bu hayvanlarda anhedoni ve depresyon benzeri davranışlar ortaya çıktığını bildirmiştir. Benzer şekilde Kelly ve arkadaşları (2016), farelerde artmış anksiyete ve depresif semptomlar gözlemlenmiştir. Bu bulgular mikrobiyotaya değişikliklerinin nedensel rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Klinik Kanıt

İnsan çalışmalarında da benzer desenler tanımlanmıştır. McGuinness ve arkadaşları (2022) beta çeşitliliğinde anlamlı farklılıklar rapor etmiş, Cheung ve arkadaşları (2019) ise inflamatuvar bakterilerde artış, anti-inflamatuvar türlerde azalma olduğunu vurgulamıştır. Bu bulgular, depresyon ile mikrobiyotadaki ilişkinin klinik düzeyde de desteklendiğini göstermektedir.

Çift Yönlü Etkiler

Depresyon, mikrobiyotayı etkileyen olduğu kadar ondan etkilenen bir durumdur. İştah kaybı, düzensiz beslenme, gastrointestinal sorunlar ve antidepresan kullanımı gibi depresyonla ilişkili faktörler mikrobiyal dengeyi bozabilmektedir (Kelly ve ark. 2016, Zheng ve ark. 2016, Liu ve ark. 2023). Böylece depresyonun disbiyozu artırdığı, bunun da depresif semptomları kötüleştirdiği döngüsel bir etkileşim ortaya çıkabilir.

Anksiyete Bozuklukları

Mikrobiyal Değişiklikler

Anksiyete bozukluklarının bağırsak mikrobiyotasıyla güçlü biçimde ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu bozukluğa sahip bireylerde depresyona benzer disbiyotik bir mikrobiyota profili tanımlanmaya başlanmıştır. Özellikle mikrobiyal çeşitlilikte azalma ve bütirat üreten yararlı bakterilerde azalma dikkat çekmektedir (Simpson ve ark. 2021). Yaygın anksiyete bozukluğu olan bireylerde, *Faecalibacterium* gibi bütirat üreten bakterilerin azaldığı, *Lactobacillus* gibi bazı laktik asit üreten bakterilerin ise arttığı gösterilmiştir (Jiang ve ark. 2018). Bu değişiklikler mikrobiyotada yapısal bir dengesizliği ve bunun olası işlevsel yansımalarını ortaya koymaktadır.

Mekanizmalar

Anksiyete bozukluklarında gözlenen mikrobiyal değişiklikler, artmış inflamasyon ve nörotransmitter üretimindeki değişiklikler gibi mekanizmalarla ilişkilendirilmiştir. Bütirat üreten bakterilerdeki azalma, bağırsak bariyerini zayıflatabilir ve sistemik ile merkezi inflamasyonu tetikleyebilir. Aynı zamanda bağırsak mikrobiyotası, serotonin, GABA ve dopamin gibi nörotransmitterlerin üretimini etkileyerek merkezi sinir sistemi işlevlerini değiştirebilir. Bu biyolojik süreçler, anksiyete semptomlarının ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir.

Prelinik Kanıt

Hayvan modelleri, mikrobiyotaya ile anksiyete arasındaki ilişkiyi destekleyen önemli veriler sunmaktadır. Özellikle, sosyal anksiyete tanılı bireylerden alınan mikrobiyotanın farelere nakledilmesi, bu hayvanlarda artmış sosyal anksiyete benzeri davranışlara yol açmıştır (Ritz ve ark. 2024). Bu tür nakil deneyleri, bağırsak

mikrobiyotasının yalnızca anksiyete ile ilişkili olmadığını, aynı zamanda davranışsal değişiklikleri tetikleyebileceğini de göstermektedir.

Klinik Kanıt

İnsan çalışmalarının artmasıyla birlikte anksiyete bozukluklarında değişmiş mikrobiyota profilleri gösterilmektedir. Depresyon ve anksiyeteyi birlikte inceleyen bazı çalışmalar iki bozuklukta benzer disbiyotik desenler rapor etmiş, ancak spesifik bakteriyel farklılıklar da gözlemiştir (Cheung ve ark. 2019). Yararlı SCFA üreten bakterilerin azalması her iki durumda da öne çıkarken, etkilenen spesifik bakteriler çalışmalara göre değişebilmektedir. Ayrıca Musazadeh ve arkadaşları (2023) tarafından yapılan bir meta-analiz, probiyotik takviyelerinin özellikle 8 haftadan uzun süre ve yeterli dozlarda uygulandığında depresyon semptomlarını azaltmada etkili olduğunu bildirmiştir. Bu bulgular, anksiyetede de mikrobiyota temelli müdahalelerin potansiyel terapötik faydalarını desteklemektedir.

Çift Yönlü Etkiler

Mikrobiyota ile anksiyete arasındaki ilişki çift yönlüdür. Diyet değişiklikleri, bağırsak hareketliliğinin bozulması ve stres hormonları gibi anksiyete bozukluğuna eşlik eden durumlar mikrobiyal kompozisyonu olumsuz etkileyebilir. Aynı zamanda, mikrobiyotadaki disbiyoz nöroenflamasyon ve metabolik sinyal yolları üzerinden anksiyete semptomlarını şiddetlendirebilir. Bu etkileşim, anksiyete ve mikrobiyota arasındaki ilişkinin döngüsel ve karmaşık yapısını ortaya koymaktadır.

Otizm Spektrum Bozuklukları

Mikrobiyal Değişiklikler

Otizm spektrum bozuklukları (OSB), bağırsak mikrobiyotası ile güçlü bir bağlantısı olduğu düşünülen bir başka nörogelişimsel durumdur. Bu alana olan ilgi, başlangıçta OSB'li çocuklarda kronik kabızlık, ishal, şişkinlik ve reflü gibi gastrointestinal (GI) sorunların yüksek prevalansı nedeniyle artmıştır (Młynarska ve ark. 2025). GI yakınmalarının nörotipik akranlara göre birkaç kat daha yaygın olduğu ve GI semptomlarının şiddetinin genellikle otistik özelliklerin şiddetiyle paralel olduğu bildirilmektedir (Karagözlü ve ark. 2022, Gan ve ark. 2023). Fekal mikrobiyota profillerini inceleyen çalışmalar, yöntemsel ve popülasyon farklılıkları nedeniyle farklılık gösteren bakteriyel taksonlar olsa da, ASD'de nörotipik kontrollere göre sürekli olarak disbiyotik bir oluşum olduğunu bildirmektedir (Korteniemi ve ark. 2023). Tekrarlayan bazı örüntüler arasında, Bacteroidetes/Firmicutes oranının azalması (yani görece daha düşük Bacteroidetes ve daha yüksek Firmicutes), Lactobacillus türlerinin bolluğunun artması ve Desulfovibrio gibi sülfat indirgeyen bakterilerin hafif bir artış göstermesi yer almaktadır (Strati ve ark. 2017, Młynarska ve ark. 2025).

Mekanizmalar

ASD'de gözlemlenen mikrobiyal değişiklikler hem bağırsak fizyolojisini hem de beyin gelişimini etkileyebilir. Firmicutes ve Bacteroidetes'teki dengesizlik ve Desulfovibrio gibi bakterilerin aşırı çoğalması, fermentasyon kalıplarının değişmesine, hidrojen sülfür üretiminin artmasına ve mukoza inflamasyonuna katkıda bulunabilir ve bu da ASD'de sık görülen GI semptomlarının altında yatan neden olabilir (Strati ve ark. 2017, Młynarska ve ark. 2025). Bağırsak bariyerinin bozulması ve düşük dereceli inflamasyon, bağırsak-beyin eksenini boyunca immün, metabolik ve nöral yollar aracılığıyla gelişmekte olan beyni etkileyebilir. Bu süreçler, bağırsak disbiyozu, GI yakınmaları ve ASD'deki nörogelişimsel ve davranışsal özellikler arasında olası bir biyolojik bağlantı sağlar.

Preklinik Kanıtlar

Hayvan modelleri, mikrobiyotanın ASD benzeri davranışlara nedensel katkısı olduğuna dair önemli bir destek sağlamaktadır. Öncü deneylerde, ASD'li bireylerden veya ASD'yi taklit eden mikrobiyal/metabolit profillerine sahip bireylerden elde edilen mikrobiyotanın, germ içermeyen farelere kolonileştirilmesinin, beyin sinyal yollarındaki değişikliklerle birlikte sosyal kusurlara, tekrarlayan davranışlara ve iletişimde değişimlere yol açtığı gösterilmiştir (Hsiao ve ark. 2013). Bu tür transplantasyon ve metabolit odaklı

çalışmalar, belirli mikrobiyal konfigürasyonların ASD ile sadece eşzamanlı olarak ortaya çıkmakla kalmayıp, ASD ile ilgili fenotipleri de tetikleyebileceğini göstermektedir.

Klinik Kanıtlar

Klinik çalışmalar, ASD ile değişmiş bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır. Soru formu temelli ve klinik değerlendirmeler, ASD'li çocuk ve ergenlerin, nörotipik kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek kabızlık, ishal ve diğer GI semptomları yaşadığını ve GI semptom yükünün genellikle ASD semptomlarının şiddetiyle bağlantılı olduğunu göstermektedir (Karagözlü ve ark. 2022, Gan ve ark. 2023). Birden fazla fekal mikrobiyom çalışması, ASD kohortlarında Bacteroidetes/Firmicutes oranlarının azalması, Lactobacillus'un artması ve Desulfovibrio'nun yükselmesi gibi tutarlı disbiyotik belirtiler bildirmiştir (Strati ve ark. 2017, Kortenienmi ve ark. 2023, Młynarska ve ark. 2025). Her ne kadar tüm bulgular tam olarak örtüşmese de, genel kanıtlar ASD'ye özgü mikrobiyal modellerin varlığını desteklemektedir.

Şizofreni

Mikrobiyal Değişiklikler

Şizofreni, etiyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı ciddi bir psikiyatrik bozukluktur. Son araştırmalar, şizofreni tanısı alan bireylerin bağırsak mikrobiyotasının sağlıklı bireylerden önemli ölçüde farklı olduğunu göstermektedir (Severance ve ark. 2016). Bazı çalışmalarda özellikle Faecalibacterium gibi yararlı bakterilerde azalmaya bağlı mikrobiyal çeşitlilikte düşüş gözlemlenmiştir. Ancak, Lactobacillus ve Prevotella gibi bazı cinslerde artış bildirilmiştir (Zhu ve ark. 2020). Bu değişiklikler, şizofreni ile ilişkili kendine özgü bir disbiyotik profilin varlığını düşündürmektedir.

Mekanizmalar

Şizofrenide gözlenen mikrobiyal değişikliklerin yalnızca bağırsak düzeyinde değil, nörokimyasal ve davranışsal düzeylerde de etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Özellikle glutamat ve GABA gibi nörotransmitter sistemlerine ilişkin bozulmalar dikkat çekicidir. Fare modellerinde, şizofreni hastalarından nakledilen mikrobiyotayla kolonize edilmiş beyinlerde glutamaterjik aktivitede azalma ve GABA düzeylerinde artış gözlemlenmiştir (Zheng ve ark. 2016). Bu değişiklikler, mikrobiyota aracılı beyin fonksiyonları ve gen ekspresyon mekanizmaları olabileceğini düşündürmektedir (Wei ve ark. 2024).

Preklinik Kanıtlar

Şizofreni ile mikrobiyota arasındaki ilişkiye dair güçlü veriler preklinik hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. 2024 yılında yapılan bir çalışmada, şizofreni hastalarının bağırsak mikrobiyotası steril farelere nakledilmiş ve farelerde şizofreniye benzer davranışsal anormallikler ortaya çıkmıştır (Wei ve ark. 2024). Bu davranışlar arasında sosyal etkileşimde azalma ve hiperaktivite yer almıştır. Aynı farelerde şizofreni ile ilişkili genlerin ekspresyonunda değişiklikler ve nörotransmitter dengesizlikleri de saptanmıştır.

Klinik Kanıtlar

İnsan çalışmalarında da benzer bulgular gözlenmiştir. Küçük ölçekli bir çalışmada, şizofreni hastalarına Lactobacillus ve Bifidobacterium içeren probiyotik takviyesi verilmiş; gastrointestinal semptomlarda iyileşme ve hastalığın negatif semptomlarında hafif azalma sağlanmıştır (Dickerson ve ark. 2014). Bu tür bulgular, şizofrenide mikrobiyota hedefli müdahalelerin potansiyel faydalarını öne çıkarmaktadır. Ancak, örneklem büyüklüğü ve çalışma süresi gibi sınırlılıklar, bu sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır.

Çift Yönlü Etkileşimler

Şizofreni ile mikrobiyota arasındaki ilişki tek yönlü değildir. Şizofreni hastalarında sık görülen dengesiz beslenme alışkanlıkları, metabolik sendrom ve antipsikotik ilaç kullanımı mikrobiyotayı değiştirebilmektedir. Özellikle ikinci kuşak antipsikotiklerden olan olanzapin, bağırsak mikrobiyotasında değişikliklere yol açarak kilo alımı ve insülin direncini tetikleyebilmektedir (Qian ve ark. 2023). Bu durum, şizofrenide gözlenen mikrobiyota değişikliklerinin sebep mi yoksa sonuç mu olduğuna dair yorumları

zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte, mikrobiyotaya ile hastalık semptomları arasındaki karmaşık ve döngüsel ilişki, tedaviye yönelik yenilikçi yaklaşımlar için önemli ipuçları sunmaktadır.

Tablo 1: Farklı psikiyatrik bozukluklarda gözlemlenen mikrobiyota değişiklikleri ve olası mekanizmalar

Ruhsal Bozukluk	Mikrobiyal Değişiklikler	Bakteriler	Mekanizmalar
Depresyon	Azalmış çeşitlilik (alfa çeşitliliği ↓), proinflatuar bakteriler ↑, SCFA üreten bakteriler ↓	↓ Faecalibacterium, Coprococcus, ↑ Eggerthella, Bacteroides	Enflamasyon ↑, bütirat ↓, HPA eksen bozulması
Anksiyete Bozukluğu	SCFA ↓, bazı türlerde Lactobacillus ↑, çeşitlilikte azalma	↓ Faecalibacterium, ↑ Lactobacillus	GABA metabolizması, enflamasyon, vagal iletim bozulması
Otizm Spektrum Bozukluğu	Firmicutes ↑, Bacteroidetes ↓, sülfat indirgeyici bakteriler ↑	↑ Desulfovibrio, Lactobacillus, ↓ Bacteroides	GI enflamasyonu, nörogelişimsel etkiler, metabolit dengesizlikleri
Şizofreni	Çeşitlilik ↓, iltihap önleyici türlerde artış	↓ Faecalibacterium, ↑ Lactobacillus, Prevotella	Glutamat-GABA dengesizliği, nöroenflamasyon
Bipolar Bozukluk	SCFA üreten bakterilerde azalma, mukus parçalayıcı türlerde artış	↓ Faecalibacterium, ↑ Akkermansia	Enflamasyon ↑, bağırsak geçirgenliği ↑
Travma Sonrası Stres Bozukluğu	Faydalı bakteriler ↓, iltihap önleyici türler ↑	↓ Faecalibacterium, ↑ Actinobacteria	Kronik stresin mikrobiyota üzerindeki etkisi, HPA eksen bozulması

Bipolar Bozukluk

Mikrobiyal Değişiklikler

Bipolar bozukluk, depresyon dönemlerinin mani veya hipomani ile dönüşümlü olarak görüldüğü bir duygudurum bozukluğudur. Bipolar bozuklukta mikrobiyotaya üzerine yapılan araştırmalar henüz erken aşamadır; mevcut kanıtlar depresyon ve şizofreni ile paralellikler göstermektedir (Nikolova ve ark. 2021). 2022 yılında yapılan kapsamlı bir derlemede bu konuda yayımlanmış yalnızca yedi çalışma olduğu bildirilmiş; bu çalışmaların çoğu küçük örneklemeler içermektedir. Bununla birlikte, çoğu çalışma, bipolar hastalarının bağırsak mikrobiyotaya kompozisyonunun sağlıklı kontrollerden önemli ölçüde farklı olduğunu göstermiştir. Yaygın bir gözlem, depresyonda olduğu gibi Faecalibacterium gibi kısa zincirli yağ asidi (SCFA) üreten bakterilerde azalmadır (McGuinness ve ark. 2022). Ayrıca bazı çalışmalarda, metabolizma ve bağırsak bariyer fonksiyonlarıyla ilişkili bir cins olan Akkermansia'nın bipolar hastalarda arttığı bildirilmiştir (Painold ve ark. 2019).

Mekanizmalar

Bipolar bozuklukta mikrobiyotaya ilişkin bulgular, bu popülasyonda yaygın olarak gözlenen inflamasyon ve metabolik düzensizliklerle uyumludur. Özellikle kronik düşük düzeyli inflamasyon ve artmış bağırsak geçirgenliği için kanıtlar bulunmaktadır. SCFA üreten bakterilerdeki azalma, bağırsak bariyer bütünlüğünü bozarak inflamasyonu artırabilir. Akkermansia'daki artış ise değişmiş mukozal metabolizmayı veya bağırsak adaptif yanıtlarını yansıtabilir, ancak kesin rolü henüz net değildir.

Preklinik Kanıtlar

Depresyon veya şizofreniden farklı olarak, bipolar bozukluk ile ilişkili mikrobiyotanın davranış veya nörobiyoloji üzerindeki etkilerini doğrudan inceleyen güçlü preklinik (hayvan modeli) çalışmalar henüz bulunmamaktadır. Bu durum, literatürde önemli bir boşluğu işaret etmekte ve alanın yeniliğini göstermektedir. Gelecekte bipolar hastalardan alınan fekal mikrobiyotaya transplantasyonunun (FMT) steril hayvanlarda incelenmesi, şizofreni araştırmalarında olduğu gibi nedensel içgörüler sağlayabilir.

Klinik Kanıtlar

Büyük ölçekli bir çalışma, akut mani sonrası hastane yeniden yatış oranları üzerine probiyotiklerin etkisini incelemiştir. Bu randomize kontrollü çalışmada, taburcu edilen hastalara 24 hafta boyunca Lactobacillus ve Bifidobacterium içeren probiyotik takviyesi veya plasebo verilmiştir. Altı aylık takipte, probiyotik grubunda yeniden yatış oranları plasebo grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Dickerson ve ark. 2018). Bu etkinin özellikle inflamatuvar belirtileri yüksek olan bireylerde belirgin olması, mikrobiyota hedefli müdahalelerin inflamasyonu düzenleyerek koruyucu etkiler gösterebileceğini düşündürmektedir. Tekrar çalışmalarına ihtiyaç olsa da, bu bulgular bipolar bozuklukta mikrobiyota modülasyonuna yönelik ilk klinik desteği sunmaktadır.

Çift Yönlü Etkileşimler

Diğer psikiyatrik bozukluklarda olduğu gibi, mikrobiyota ile bipolar bozukluk arasındaki ilişki çift yönlüdür. Bipolar bozukluğu olan bireylerde sık görülen kötü beslenme alışkanlıkları, metabolik sendrom ve psikotrop ilaç kullanımı bağırsak mikrobiyal kompozisyonunu etkileyebilmektedir. Bu yaşam tarzı ve farmakolojik faktörler, mikrobiyota ile hastalığın kendisi arasındaki doğrudan ilişkiyi maskeleyebilir. Bununla birlikte, ön veriler bağırsak-beyin ekseninin bipolar bozukluğun patofizyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir ve bu alanın önümüzdeki yıllarda genişlemesi beklenmektedir.

Travma Sonrası Stres Bozukluğu

Mikrobiyal Değişiklikler

Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişki üzerine yapılan araştırmalar görece yenidir. İlk insan çalışmaları, TSSB'li bireylerin sağlıklı kontrollere kıyasla farklı bir bağırsak mikrobiyota profiline sahip olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin, bir çalışmada TSSB'li bireylerde Actinobacteria filumunda artış, Faecalibacterium gibi yararlı cinslerde ise azalma bildirilmiştir (Bajaj ve ark. 2019). Bu bulgular, travmaya maruz kalmış popülasyonlarda disbiyotik bir mikrobiyal imzaya işaret etmektedir.

Mekanizmalar

TSSB, kronik inflamasyon ve hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) aksının düzensizliği ile yakından ilişkilidir; her iki sistemin de bağırsak mikrobiyotası ile etkileşime girdiği bilinmektedir. Mikrobiyota, sistemik ve nöroinflamatuvar yanıtları düzenleme ve HPA aksını etkileme kapasitesine sahiptir. Bu nedenle, mikrobiyal bozulmalar bu temel biyolojik sistemleri etkileyerek TSSB semptomlarını şiddetlendirebilir (Malan-Müller ve ark. 2018).

Preklinik Kanıtlar

Hayvan modelleri, travma ve kronik stresin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerini destekleyen bulgular sağlamaktadır. Bharwani ve arkadaşları (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, kronik stresin farelerde bağırsak mikrobiyal dengesini bozduğu ve artmış anksiyete benzeri davranışlara yol açtığı gösterilmiştir. Bu bulgular, bağırsak disbiyozisinin hem travmanın bir sonucu hem de travmaya bağlı davranışsal değişimlerin bir tetikleyicisi olabileceğini düşündürmektedir.

Klinik Kanıtlar

TSSB popülasyonlarında kapsamlı, büyük ölçekli çalışmalar henüz mevcut olmasa da, travmaya maruz kalmış gruplar (ör. savaş gazileri, afet mağdurları) üzerinde yapılan pilot çalışmalar mikrobiyota kompozisyonunda değişiklikler bildirmiştir. Bu çalışmalar, mikrobiyota değişikliklerinin TSSB semptom şiddeti ve inflamatuvar belirtilerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Malan-Müller ve ark. 2018, Bajaj ve ark. 2019). TSSB'de sık gözlenen inflamatuvar biyobelirteç artışlarının mikrobiyal disbiyoz ile bağlantılı olabileceği ve bozukluğun patofizyolojisinde inflamatuvar-mikrobiyal bir yolak olabileceğini desteklemektedir.

Çift Yönlü Etkileşimler

TSSB ile bağırsak mikrobiyotası arasındaki ilişkinin çift yönlü olması muhtemeldir. Travma ve kronik stres, beslenme, uyku ve bağırsak motilitesinde değişikliklere yol açarak mikrobiyotayı etkileyebilir; ortaya çıkan disbiyoz ise bağışıklık, endokrin ve sinirsel yollardan duygusal ve bilişsel semptomları daha da kötüleştirebilir. Bu etkileşim, bağırsak-beyin ekseninin TSSB semptomlarının sürdürülmesi ve şiddetlenmesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Malan-Müller ve ark. 2018).

Tüm bu bulgular, mikrobiyota ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkinin bozukluğa özgü olmakla birlikte bazı ortak mekanizmaları paylaştığını göstermektedir. Farklı bozukluklardaki mikrobiyota değişiklikleri ve ilişkili mekanizmalar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Mikrobiyotanın Ruh Sağlığı Üzerindeki Etkisini İnceleyen Müdahale Çalışmaları

Mikrobiyota ile ruh sağlığı arasındaki ilişkinin giderek daha fazla kanıtla desteklenmesi, bu ilişkinin tedavi amaçlı kullanımına yönelik girişimlerin de ön plana çıkmasına yol açmıştır. "Psikobiyotik" terimi ilk kez 2013 yılında Dinan ve çalışma arkadaşları tarafından, psikiyatrik hastalıklar üzerinde yararlı etkiler gösterebilecek canlı organizmalar (probiyotikler) veya takviyeleri tanımlamak amacıyla ortaya atılmıştır (Dinan ve ark. 2013). O tarihten bu yana probiyotikler, prebiyotikler, diyet değişiklikleri ve hatta fekal mikrobiyota transplantasyonu gibi çeşitli müdahaleler; depresyon, anksiyete ve diğer ruhsal bozukluklar üzerindeki etkileri açısından araştırılmıştır. Bu bölümde, söz konusu müdahalelerin etkinliği hem klinik çalışmalar (insan denemeleri) hem de prelinik çalışmalar (hayvan modelleri) ışığında değerlendirilecektir.

Probiyotik Uygulamaları

Probiyotikler, yeterli miktarda alındığında konak sağlığına fayda sağlayan, bağırsak için yararlı bakteriler içeren takviyelerdir. En yaygın prebiyotikler arasında inülin, fruktooligosakkaritler (FOS) ve galaktooligosakkaritler (GOS) bulunmaktadır. Bu maddeler, özellikle bütirat üreten yararlı bakterilerin (örneğin Bifidobacterium ve Faecalibacterium türleri) gelişimini destekleyerek inflamasyonu azaltabilir ve bağırsak-beyin eksenini düzenleyebilir (Slavin 2013; Louis ve ark. 2014; Gibson ve ark. 2017).

Hayvan modellerinde, prebiyotik takviyesinin anksiyete benzeri davranışları ve kortikosteron düzeylerini azalttığı gözlemlenmiştir (Burokas ve ark. 2017). Aynı çalışmada FOS ve GOS kombinasyonunun beyin plastisitesi ve BDNF düzeyleri üzerinde olumlu etkiler sağladığı bildirilmiştir. İnsan çalışmaları hâlen sınırlı olmakla birlikte, bir pilot çalışmada FOS takviyesinin stres düzeylerini azalttığı ve dikkat süreçlerini iyileştirdiği gösterilmiştir (Schmidt ve ark. 2015). Prebiyotiklerin etkisi yalnızca mikrobiyal çeşitliliği artırmakla sınırlı değildir; bağırsak bariyer fonksiyonunu güçlendirmek, immün yanıtları düzenlemek ve dolaylı yoldan nörotransmitter üretimini etkilemek yoluyla da ruh sağlığı üzerinde etkili olabilmektedir. Bu açıdan, probiyotiklere kıyasla daha istikrarlı ve yan etki profili düşük destekleyici ajanlar olarak öne çıkmaktadırlar.

Depresyon ve anksiyete gibi bozukluklarda probiyotik kullanımını inceleyen çok sayıda küçük ölçekli randomize kontrollü çalışma (RCT) ve pilot çalışma, probiyotiklerin duygu durum ve anksiyete düzeyleri üzerinde olumlu etkiler gösterebileceğine dair kanıtlar sunmuştur. Örneğin, plasebo kontrollü bir çalışmada majör depresyon tanılı hastalara 8 hafta boyunca Lactobacillus acidophilus, L. casei ve Bifidobacterium bifidum içeren bir probiyotik karışımı verildiğinde, plasebo grubuna kıyasla depresyon skorlarında anlamlı bir azalma tespit edilmiştir (Akkasheh ve ark. 2016). Benzer şekilde, fermente gıdaların ve probiyotiklerin tüketiminin, yüksek anksiyete skorlarına sahip sağlıklı genç yetişkinlerde anksiyete belirtilerini azalttığı bildirilmiştir (Hilimire ve ark. 2015). Bununla birlikte, tüm çalışmalar tutarlı sonuçlar ortaya koymamaktadır; bazı RCT'ler probiyotiklerin tek başına anlamlı bir etkisi olmadığını öne sürmektedir. Örneğin, sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen bazı araştırmalarda probiyotik kullanımı ile plasebo arasında fark gösterilmesinde güçlük yaşanmıştır (Mohr ve ark. 2020). Dolayısıyla, probiyotiklerin etkisinin ortaya çıkabilmesi için hangi koşullar altında, hangi suşların, hangi dozda ve hangi süreyle verilmesi gerektiği kritik bir faktördür.

Bununla birlikte, son yıllarda yapılan meta-analizler genel tabloya bakıldığında umut verici sonuçlar sunmaktadır. Örneğin, 2022'de yayımlanan kapsamlı bir umbrella meta-analiz, probiyotiklerin 8 haftadan uzun süre ve yüksek dozda (günde en az 10 milyar canlı bakteri) uygulandığında depresyon belirtilerini anlamlı ölçüde hafiflettiğini bildirmiştir (Musazadeh ve ark. 2023). Bu analizde, kısa süreli veya düşük doz probiyotik kullanımının etkisinin net olmadığı, yeterli süre ve dozun gerekli olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, çoklu tür içeren probiyotik kombinasyonlarının, genellikle tek tür probiyotiklere kıyasla daha başarılı olduğu öne sürülmektedir (çünkü daha geniş bir etki mekanizması yelpazesi sağlayabilmektedirler).

Hangi probiyotik suşlarının daha etkili olduğuna dair çalışmalar da devam etmektedir. Literatürde en sık kullanılan psikobiyotik suşlar arasında *Lactobacillus* (özellikle *L. rhamnosus*, *L. helveticus*, *L. casei*) ve *Bifidobacterium* (ör. *B. longum*, *B. bifidum*, *B. infantis*) cinsleri bulunmaktadır. Bu bakterilerin çoğu, GABA veya serotonin metabolizmasını etkileme, inflamasyonu azaltma ya da HPA eksenini düzenleme potansiyeli nedeniyle tercih edilmektedir (Bravo ve ark. 2011; Yong ve ark. 2020). Örneğin, *Bifidobacterium longum* 1714 suşunun, insanlarda strese bağlı hafıza bozukluklarını azalttığı ve uyku kalitesini artırdığı gösterilmiştir (Allen ve ark. 2016). Yine bir çalışmada *Lactobacillus helveticus* R0052 ve *B. longum* R0175 kombinasyonunun anksiyete ve depresyon skorlarını azalttığı, kortizol düzeylerini dengelediği rapor edilmiştir (Messaoudi ve ark. 2011). Bu tür bulgular, farklı probiyotiklerin farklı etki mekanizmalarıyla ruh sağlığına katkı sağlayabileceğini göstermektedir.

Diyet Düzenlemeleri (Diyetin Rolü)

Mikrobiyotayı düzenlemenin bir diğer yolu da diyeti değiştirmektir. Diyet, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini belirleyen en önemli faktörlerden biridir; dolayısıyla sağlıklı bir beslenme düzeninin benimsenmesi, mikrobiyota aracılığıyla ruh sağlığına fayda sağlayabilir. Bu hipotez, 2010'ların sonlarında diyet temelli randomize kontrollü çalışmalarla test edilmiştir. En bilinen çalışmalardan biri, Avustralya'da gerçekleştirilen ve SMILES çalışması olarak bilinen RCT'dir (Jacka ve ark. 2017). Majör depresyon tanısı almış 67 hasta 12 hafta boyunca iki gruba ayrılmıştır: Bir grup diyetisyen eşliğinde Akdeniz tipi beslenme programı uygulamış, diğer grup ise düzenli sosyal destek toplantılarına katılmış ancak özel bir diyet almamıştır. On iki haftanın sonunda, diyet müdahalesi uygulanan gruptaki hastaların %32'si tam remisyona (depresyon belirtilerinin kaybolması) girmişken, kontrol grubunda bu oran yalnızca %8'de kalmıştır. Ayrıca, depresyon skorlarındaki ortalama iyileşme de diyet grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu çarpıcı sonuç, kontrollü bir çalışmada sağlıklı beslenmenin depresyon tedavisine yardımcı olabileceğini ilk kez kanıtlamıştır.

Benzer bir çalışma olan HELFIMED denemesinde, Akdeniz diyetine balık yağı takviyesi de eklenmiş ve yine depresyon belirtilerinde anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir (Parletta ve ark. 2019). Akdeniz diyetinin ortak özellikleri – yüksek lif, çeşitli sebze ve meyveler, tam tahıllar, baklagiller, balık, zeytinyağı ve fermente süt ürünleri; düşük kırmızı et ve işlenmiş gıda tüketimi – bağırsak mikrobiyotası için son derece olumlu etkilere sahiptir. Bu beslenme biçiminin bağırsakta bütirat üreten bakterileri artırdığı, inflamasyonu baskıladığı ve dolaşımdaki LPS düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (Seethaler ve ark. 2022). Dolayısıyla diyet düzenlemelerinin olası etkileri mikrobiyota aracılığıyla gerçekleşmektedir. Akdeniz diyeti uygulayan depresyon hastalarında faydalı mikrobiyota profillerinin (örneğin yüksek *Faecalibacterium* düzeyleri) yeniden oluştuğu ve bunun depresyondaki iyileşmeyle ilişkili olduğu küçük ölçekli çalışmalarda bildirilmiştir (Jacka ve ark. 2017).

Sadece Akdeniz diyeti değil, aynı zamanda ketojenik diyet ve vegan diyet gibi bazı spesifik beslenme modelleri de nöropsikiyatrik bozukluklarda araştırılmaktadır. Örneğin, ketojenik diyetin inflamasyonu azaltarak bipolar bozuklukta faydalı olabileceğine dair vaka raporları mevcuttur (Phelps ve ark. 2013); bu etkinin bir kısmının, ketojenik diyetin mikrobiyota üzerindeki etkileriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (ketojenik diyet bazı epilepsi modellerinde bağırsak mikrobiyotasını olumlu yönde değiştirmiştir). Ancak bu tür özel diyetlerin henüz büyük ölçekli RCT'leri yapılmamıştır.

Genel olarak, diyet yaklaşımları düşük riskli stratejiler olup, ruh sağlığı açısından çok boyutlu faydalar sağlayabilmektedir. Mikrobiyotayı sağlığa elverişli hâle getiren (öbiyozis sağlayan) bir diyet; yalnızca psikiyatrik semptomları değil, obezite ve metabolik sendrom gibi eşlik eden fiziksel sorunları da

iyileştirebildiği için bütüncül bir tedavi yöntemi olarak görülmektedir. Elbette ağır psikiyatrik bozukluklarda diyet tek başına bir "tedavi" olarak değerlendirilmemeli; ancak standart tedavilere eklenebilecek ve sonuçları güçlendirebilecek tamamlayıcı bir yöntem olarak giderek daha fazla değer kazanmaktadır.

Fekal Mikrobiyota Transplantasyonu

Fekal mikrobiyota transplantasyonu (FMT), sağlıklı bireylerden elde edilen bağırsak mikrobiyotasının hastalara aktarılması prensibine dayanan bir tedavi yöntemidir. İlk olarak antibiyotiklere dirençli *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının tedavisinde yüksek başarıyla kullanılmıştır (Kelly ve ark. 2016; Settanni ve ark. 2021). Son yıllarda ise FMT, psikiyatrik bozuklukların tedavisi amacıyla araştırılmaya başlanmıştır.

Depresyon ve anksiyete bozukluğu tanısı almış hastalardan alınan mikrobiyotanın sağlıklı hayvan modellerine aktarıldığı deneylerde, alıcı hayvanların depresyon ve anksiyete benzeri davranışlar sergilediği görülmüştür (Zheng ve ark. 2016; Kelly ve ark. 2016; Settanni ve ark. 2021). Klinik düzeyde ise, otizm spektrum bozukluğu olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, 8 haftalık FMT uygulamasının ardından gastrointestinal semptomlarda ve buna eşlik eden davranışsal belirtilerde anlamlı iyileşme gözlemlenmiştir (Kang ve ark. 2017).

Bununla birlikte, FMT'nin psikiyatrik bozukluklardaki etkinliği ve güvenilirliği konusunda henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu nedenle gelecekte daha kapsamlı ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (Vendrik ve ark. 2020; Settanni ve ark. 2021).

Gelecek Yönelimler ve Klinik Uygulamalar için Çıkarımlar

Mikrobiyota ile ruh sağlığı arasındaki etkileşimlerin bilimsel olarak anlaşılması derinleştikçe, bu bilgilerin klinik uygulamalara aktarılma potansiyeli de ön plana çıkmaktadır. Önümüzdeki yıllarda psikiyatride mikrobiyota temelli yaklaşımların nasıl şekillenebileceğine dair çeşitli öngörüler bulunmaktadır. Bu bölümde, kişiselleştirilmiş psikobiyotik tedaviler, mikrobiyota temelli biyobelirteçlerin geliştirilmesi ve translasyonel araştırmaların klinik pratiğe yansımaya potansiyeli tartışılacaktır.

Kişiselleştirilmiş Psikobiyotik Tedaviler

Önemli bir gelecek yönelimi, kişiye özel mikrobiyota düzenleme stratejilerinin geliştirilmesidir. Mevcut bilgiler, her bireyin mikrobiyotasının bir parmak izi gibi benzersiz olduğunu ve "herkese uyan tek bir probiyotik yaklaşımının" aşırı basitleştirilmiş olacağını göstermektedir (Goldiş ve ark. 2025). Bu nedenle, gelecekte en uygun müdahale, her bireyin mikrobiyal bileşimi ve ruhsal durumu göz önünde bulundurularak belirlenmelidir.

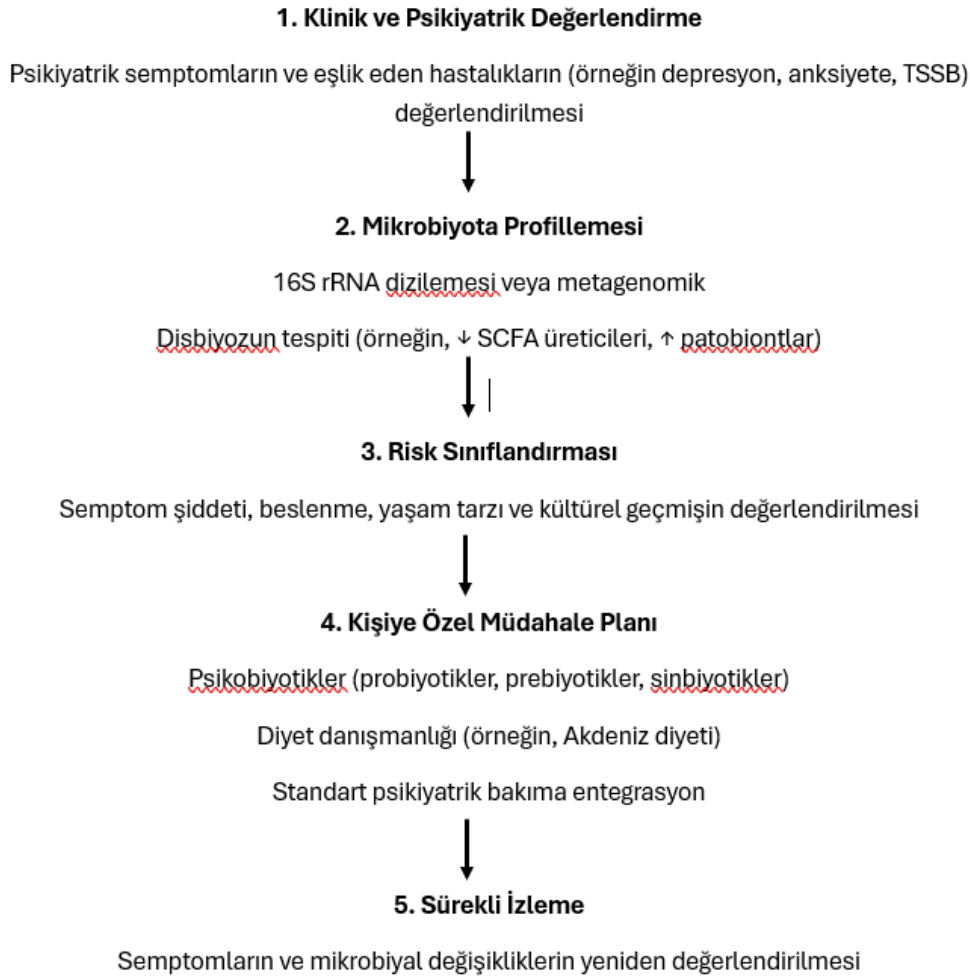
Örneğin, depresyonlu bir hastada belirli faydalı bakterilerin çok düşük düzeyde olduğu tespit edilirse, eksik olan bu bakterileri içeren özel bir probiyotik formülasyonu sunulabilir. Ya da ciddi anksiyeti olan bir hastada, GABA üreten bakterileri artıracak probiyotik ve prebiyotik kombinasyonu bireye özel olarak tasarlanabilir (Gibbons ve ark. 2022). Bunun için, öncelikle hastanın bağırsak mikrobiyota profili detaylı şekilde analiz edilmelidir (metagenomik dizileme ve metabolomik analiz gibi yöntemlerle). Ardından, profilde düzeltililebilecek dengesizlikler veri temelinde hedeflenir. Bu yaklaşım, genel popülasyona yönelik sabit içerikli probiyotik takviyelerden daha yüksek başarı sağlayabilir (Chiu ve Miller 2019).

Kişiselleştirme sadece mikrobiyota profiline göre değil, aynı zamanda hastanın klinik özelliklerine göre de yapılabilir. Örneğin, yüksek inflamasyon gösteren bir depresyon hastasında anti-inflamatuvar etkileri bilinen psikobiyotikler (ör. *Bifidobacterium longum*) tercih edilebilirken, uyku sorunları baskın olan bir hastada melatonin metabolizmasını etkileyen diyet takviyesi veya probiyotik seçilebilir (Pinto-Sanchez ve ark. 2017). Benzer şekilde, obsesif-kompulsif bozukluğu olan bir hastada glutamat metabolizmasını hedefleyen farklı mikrobiyal bir yaklaşım düşünülebilir.

Ayrıca, mikrobiyota bileşimi coğrafi, etnik ve kültürel farklılıklardan derin şekilde etkilenir. Örneğin, Asya diyetleri daha yüksek lif içerirken, Batı diyetleri daha fazla yağ ve şeker içerir; bu da bakteriyel profili radikal

biçimde değiştirir (Yatsunenکو ve ark. 2012). Dolayısıyla ABD veya Avrupa mikrobiyota bulgularının Türkiye gibi Akdeniz kültürlerine veya gelişmekte olan ülkelere doğrudan genellenmesi metodolojik zorluk yaratabilir. Bu nedenle bölgesel çalışmaların artırılması ve kültürel açıdan duyarlı analizlerin yapılması önerilmektedir.

Her ne kadar böyle bir hassas psikiyatri yaklaşımı hâlen ufukta bir vizyon olsa da, mikrobiyom bilimi ile desteklendiğinde daha somut hâle gelebilir. Nitekim "mikrobiyom rehberli tedavi" kavramı literatürde yerini almıştır (Meneses do Rêgo ve Araújo-Filho 2025). Özellikle tedaviye dirençli vakalarda, mikrobiyota temelli ek tedavilerle (ör. spesifik probiyotikler) farmakoterapinin etkinliğinin artırılması fikri giderek önem kazanmaktadır. Kişiselleştirilmiş psikobiyotik tedavi, mikrobiyota analizi, semptom şiddeti, yaşam tarzı ve kültürel faktörlerin bütüncül değerlendirilmesini gerektirir. Bu süreci özetleyen potansiyel klinik iş akışı aşağıda sunulmuştur (Şekil 1).



Şekil 1. Kişiselleştirilmiş psikobiyotik tedavi için klinik iş akışı

Mikrobiyota Temelli Biyobelirteçler

Gelecek için bir diğer önemli alan, mikrobiyota temelli biyobelirteçlerin geliştirilmesidir. Psikiyatrik bozukluklarda objektif biyobelirteç eksikliği uzun süredir bir sorun olmuştur. Tanılar hâlen subjektif semptom değerlendirmelerine dayanmaktadır; bu durum hem geç tanıya hem de karışık tabloların belirsizliğine yol açabilir (Nikolova ve ark. 2021). Mikrobiyom araştırmaları bu alanda yeni bir pencere açabilir. Örneğin, depresyon tanısı konmadan önce bağırsak mikrobiyotasında belirli bir değişiklik tespit edilebilirse, bu erken uyarı işareti olarak kullanılabilir. Veya hastanın mikrobiyal profiline bakılarak hangi

antidepresana daha iyi yanıt vereceği öngörülebilirse, tedavi bireye özel planlanabilir (Radjabzadeh ve ark. 2022).

Bazı çalışmalar hâlihazırda bu yönde yürütülmektedir. Örneğin, Jiang ve ark. (2015), ilk kez depresyon tanısı konmuş bireylerin mikrobiyotasında Enterococcus ve proteobakterilerdeki artışın, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) antidepresanlara kötü yanıtla ilişkili olabileceğini öne sürmüştür. Benzer bulgular doğrulanırsa, gelecekte hastanın dışkı analizine bakarak "Bağırsak profiliniz şu anda ilaca iyi yanıt veren grup ile benzer değil, önce mikrobiyotayı iyileştirelim" denebilir.

Öte yandan, bazı bakteriyel metabolitler de biyobelirteç adaylarıdır. Örneğin, kandaki bütirat veya propiyonat seviyeleri veya idrardaki mikrobiyota kaynaklı moleküller (ör. indol-propiyonik asit) depresyon riskini yansıtan bir imza olabilir. Hatta dışkı kokteyline bakılarak ipuçları yakalanabilir: Yakın zamanda yayımlanan bir yapay zeka çalışması, dışkı mikrobiyal yapısına bakarak depresyonlu bireyleri %80'den fazla doğrulukla ayırt edebilen bir makine öğrenimi modeli sunmuştur (Averina ve ark. 2024). Bu tür yaklaşımlar geliştikçe, "psikiyatrik mikrobiyom paneli" laboratuvar paneli olarak tasarlanabilir.

Mikrobiyota temelli biyobelirteçler sadece tanı için değil, tedavi hedeflerini izlemek için de kullanılabilir. Örneğin, tedavi sırasında bir probiyotik verilmişse ve gerçekten hastanın mikrobiyotasına yerleşip yerleşmediği anlaşılmak isteniyorsa, basit bir dışkı testi ile takip edilebilir. Veya bazı ilaçların yan etki riskini (ör. antipsikotiklerin kilo aldırıcı etkisi) tahmin etmek için mikrobiyota analizi yapılabilir (Theriot ve ark. 2022). Elbette, bir biyobelirteç klinik kullanıma girebilmek için öncelikle güvenilirlik ve geçerlilik çalışmaları titizlikle yapılmalıdır. Mikrobiyota dinamik bir sistem olduğundan, ölçüm zaman ve koşullara bağlı olarak değişebilir; bu nedenle tekrarlanabilir ve spesifik parametreler belirlemek zordur. Ancak, birleşik parametrelerin (ör. birden fazla bakteri oranı veya metabolit seviyesini birlikte değerlendiren skorlar) daha stabil olabileceği düşünülmektedir. "PsycGM" gibi büyük veri tabanları, hangi mikrobiyal özelliklerin hangi bozukluklarla en güçlü ilişkiye sahip olduğunu derlemek için oluşturulmaktadır (Delanote ve ark. 2024).

Translasyonel Araştırma ve Klinik Uygulamalar

Mikrobiyota ve ruh sağlığı bilgilerini klinik pratiğe aktarmak için translasyonel araştırmaların güçlendirilmesi gerekmektedir. Translasyonel araştırma, temel bilim bulgularının insan üzerinde test edilmesi ve uygulanabilir müdahalelere dönüştürülmesi sürecini ifade eder (Gebrayel ve ark. 2022). Bu alanda birkaç önemli odak noktası bulunmaktadır:

1. Büyük ölçekli, iyi tasarlanmış klinik denemeler: Probiyotikler, prebiyotikler, diyet ve FMT gibi müdahalelerin etkinliğini değerlendirmek için daha kapsamlı RCT'lere ihtiyaç vardır. Özellikle heterojen hasta gruplarında alt grup analizleri yapılabilecek kadar büyük örneklem hedeflenmelidir. Örneğin, depresyonda 300-500 kişilik çok merkezli bir probiyotik denemesi alanın güvenilir kanıta ulaşmasına yardımcı olacaktır. Bazı probiyotik şirketleri ve bağımsız konsorsiyumlar hâlihazırda bu tür çalışmaları planlamaktadır. Gelecekte başarılı müdahaleler lisanslanabilir ve kılavuzlara dahil edilebilir (Huang ve ark. 2016).
2. Farmakobiyotik etkileşimler: Psikiyatride kullanılan ilaçlar ile mikrobiyota arasındaki etkileşimlerin daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Çoğu antidepresan ve antipsikotik doğrudan bağırsak mikrobiyotasını etkileyebilir (ör. bazı antidepresanların antibakteriyel etkileri vardır). Bu, bir yandan ilaçların mikrobiyota aracılığıyla bazı etkiler gösterdiğini, diğer yandan mikrobiyota değişikliklerinin ilacın etkinliğini veya yan etkilerini modüle edebileceğini göstermektedir (Meneses do Rêgo ve Araújo-Filho 2025). Gelecekte, belirli bir ilaca başlamadan önce hastanın mikrobiyomu analiz edilerek, ilacın etkisini engelleyebilecek bir mikrobiyal faktör olup olmadığı görülebilir. Bu, ilaç seçiminde yol gösterici olabilir. Örneğin, SSRIs'in etkisini azaltan bir bağırsak bakterisi tespit edilirse, tedavi o bakteriyi baskılayan yöntemle (diyet veya probiyotik) birlikte uygulanabilir. Mikrobiyom rehberli farmakoterapi çalışmaları henüz yeni yeni önem kazanmaktadır (Yaqub ve ark. 2025).
3. Mikrobiyota-diyet-psikososyal etkileşimler: Ruh sağlığı karmaşık bir alan olduğundan, gelecekte tek bir müdahaleden ziyade çok bileşenli yaklaşımlar önem kazanacaktır. Örneğin, depresyonlu bir

hastada psikoterapi, egzersiz, diyet ve probiyotik kombinasyonu en etkili yaklaşım olabilir. Bu tür kombinasyonların sinerjik etkileri araştırılmalıdır. İlk bulgular, sağlıklı bir diyet ve probiyotik alımının birlikte daha güçlü etki gösterebileceğini öne sürmektedir (ör. lif açısından zengin bir diyet probiyotiklerin etkinliğini artırabilir). Ayrıca, mikrobiyota-diyet eksenini etkileyen bireysel faktörler (gıda intoleransları, bağırsak inflamatuvar durumları) göz önünde bulundurularak hem ruhsal hem de fiziksel sağlığı bütüncül olarak ele alan “entegre tedavi” modelleri geliştirilebilir (Berding ve ark. 2022; Sochacka ve ark. 2024).

4. Halk sağlığı ve koruyucu hekimlik: Mikrobiyota bilgisi arttıkça, ruh sağlığını koruma stratejilerine de yansiyabilir. Örneğin, bebeklikte sağlıklı mikrobiyota gelişimini desteklemek (normal doğumu teşvik etmek, anne sütü alımını artırmak, gereksiz antibiyotik kullanımını sınırlamak) uzun vadede toplumun ruh sağlığına yapılan bir yatırım olarak görülebilir. Bazı çalışmalar, yaşamın ilk 1000 gününde mikrobiyota gelişiminin çocuğun beyin gelişimini etkilediğini öne sürmektedir. Bu bilgiler ışığında, pediatri ve obstetri uygulamaları gözden geçirilebilir. Ayrıca, sağlıklı beslenme kampanyaları yalnızca fiziksel hastalıkları değil, depresyon gibi yaygın bozuklukları da önlemek amacıyla vurgulanabilir (Pantazi ve ark. 2023).

Sonuç

Bu derlemede sunulan bulgular, bağırsak mikrobiyotası ile ruh sağlığı arasındaki ilişkinin giderek daha sağlam bir şekilde temellendirildiğini göstermektedir. Uzun süre göz ardı edilen mikrobiyota, artık psikiyatri alanında önemli bir biyolojik faktör olarak kabul edilmekte ve beynimiz ve davranışlarımız üzerindeki etkisi giderek fark edilmektedir. Son on yılda yapılan araştırmalar, depresyon, anksiyete, otizm, şizofreni ve diğer psikiyatrik bozukluklarda mikrobiyal dengenin bozulduğunu ve bu bozulmanın inflamasyon, nörotransmitter üretimi ve HPA aksı gibi mekanizmalar aracılığıyla beyin fonksiyonlarını etkileyebileceğini göstermiştir. Mikrobiyota-ruh sağlığı eksenini üzerine yapılan çalışmalar hızla artmakta ve özellikle depresyon ve anksiyete alanındaki bulgular klinik uygulamalara yaklaşmaktadır. Bununla birlikte, mikrobiyomun bireyler arası değişkenliği, metodolojik farklılıklar ve nedensellik konusundaki belirsizlikler bu alanın temel sınırlamaları arasında yer almaktadır. Ancak daha gelişmiş araştırma tasarımları ve teknolojik yenilikler, bu engellerin üstesinden gelme potansiyeline sahiptir.

Bu derlemenin en önemli çıkarımlarından biri, ruh sağlığına bütüncül yaklaşımların önemidir. İnsan vücudu ve zihni bir bütün olarak ele alınmalıdır; bağırsak-beyin aksı, bu bütünlüğün kilit göstergesidir. Bu bağlamda, psikiyatrik tedavilerin yalnızca beyni değil, bağırsak sağlığını da hedefleyen çok modüllü müdahaleler olarak yapılandırılması büyük önem taşımaktadır. Antidepresan tedavisine ek olarak, probiyotikler, psikoterapi ve egzersiz gibi müdahalelerin bir arada kullanımı hem zihinsel hem de fiziksel iyi oluşa katkı sağlayabilir. Mikrobiyota-ruh sağlığı ilişkisi, psikiyatrik hastalıklar için yeni bir paradigma sunmaktadır. Bu ilişki, hastalıkların yalnızca beyin merkezli bir bakış açısıyla değil, sistemik bir düzeyde değerlendirilmesine imkân tanır. Ayrıca, damgalamayı azaltır ve hastanın tedaviye katılımını kolaylaştırır. Yaşam tarzı değişiklikleri aracılığıyla mikrobiyotayı modüle edebilme yeteneği, bireylerin tedavi sürecine aktif katılımını desteklemektedir. Özetle, mikrobiyota ile ruh sağlığı arasındaki ilişki, modern tıbbın en dinamik araştırma alanlarından biri hâline gelmiştir. Bu ilişkinin klinik uygulamaya aktarılmasında disiplinler arası iş birliği kritik öneme sahiptir. Gelecek çalışmalar, mikrobiyota temelli müdahalelerin etkinliğini kanıtladıkça, bu yaklaşımın ruh sağlığı hizmetlerinin ayrılmaz bir parçası hâline gelmesi beklenmektedir.

Kaynaklar

- Agus A, Planchais J, Sokol H (2018) Gut microbiota regulation of tryptophan metabolism in health and disease. *Cell Host Microbe*, 23:716-724.
- Akkasheh G, Kashani-Poor Z, Tajabadi-Ebrahimi M, Jafari P, Akbari H, Taghizadeh M et al. (2016) Clinical and metabolic response to probiotic administration in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*, 32:315-320.
- 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*, 6:e939.

- Averina OV, Poluektova EU, Zorkina YA, Kovtun AS, Danilenko VN (2024) Human gut microbiota for diagnosis and treatment of depression. *Int J Mol Sci*, 25:5782.
- Bajaj JS, Sikaroodi M, Fagan A, Heuman D, Gilles H, Gavis EA et al. (2019) Posttraumatic stress disorder is associated with altered gut microbiota that modulates cognitive performance in veterans with cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 317:G661-G669.
- Berding K, Bastiaanssen TF, Moloney GM, Boscaini S, Strain CR, Anesi A et al. (2023) Feed your microbes to deal with stress: a psychobiotic diet impacts microbial stability and perceived stress in a healthy adult population. *Mol Psychiatry*, 28:601-610.
- Bharwani A, Mian MF, Foster JA, Surette MG, Bienenstock J, Forsythe P (2016) Structural & functional consequences of chronic psychosocial stress on the microbiome & host. *Psychoneuroendocrinology*, 63:217-227.
- Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG et al. (2011) Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108:16050-16055.
- Burokas A, Arboleya S, Moloney RD, Peterson VL, Murphy K, Clarke G et al. (2017) Targeting the microbiota-gut-brain axis: Prebiotics have anxiolytic and antidepressant-like effects and reverse the impact of chronic stress in mice. *Biol Psychiatry*, 82:472-487.
- Cheung SG, Goldenthal AR, Uhlemann AC, Mann JJ, Miller JM, Sublette ME (2019) Systematic review of gut microbiota and major depression. *Front Psychiatry*, 10:34.
- Chiu CY, Miller SA (2019) Clinical metagenomics. *Nat Rev Genet*, 20:341-355.
- 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.
- Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K (2019) The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16:461-478.
- Delanote J, Correa Rojo A, Wells PM, Steves CJ, Ertaylan G (2024) Systematic identification of the role of gut microbiota in mental disorders: a TwinsUK cohort study. *Sci Rep*, 14:3626.
- Dickerson FB, Stallings CR, Origoni AE, Katsafanas E, Savage CL, Schweinfurth LA et al. (2014) Effect of probiotic supplementation on schizophrenia symptoms and association with gastrointestinal functioning: A randomized, placebo-controlled trial. *Prim Care Companion CNS Disord*, 16:PCC.13m01579.
- Dickerson F, Adamos M, Katsafanas E, Khushalani S, Origoni A, Savage C et al. (2018) Adjunctive probiotic microorganisms to prevent rehospitalization in patients with acute mania: A randomized controlled trial. *Bipolar Disord*, 20:614-621.
- Dinan TG, Stanton C, Cryan JF (2013) Psychobiotics: a novel class of psychotropic. *Biol Psychiatry*, 74:720-726.
- Gan H, Su Y, Zhang L, Huang G, Lai C, Lv Y, Li Y (2023) Questionnaire-based analysis of autism spectrum disorders and gastrointestinal symptoms in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*, 11:1120728.
- Gebrayel P, Nicco C, Al Khodor S, Bilinski J, Caselli E, Comelli EM et al. (2022) Microbiota medicine: towards clinical revolution. *J Transl Med*, 20:111.
- Gibbons SM, Gurry T, Lampe JW, Chakrabarti A, Dam V, Everard A et al. (2022) Perspective: leveraging the gut microbiota to predict personalized responses to dietary, prebiotic, and probiotic interventions. *Adv Nutr*, 13:1450-1461.
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ et al. (2017) Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 14:491-502.
- Goldiş A, Dragomir R, Mercioni MA, Goldiş C, Sirca D, Enătescu I et al. (2025) Personalized microbiome modulation to improve clinical outcomes in pediatric inflammatory bowel disease: a multi-omics and interventional approach. *Microorganisms*, 13:1047.
- Hilimire MR, DeVlyder JE, Forestell CA (2015) Fermented foods, neuroticism, and social anxiety: An interaction model. *Psychiatry Res*, 228:203-208.
- Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T et al. (2013) Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*, 155:1451-1463.
- Huang R, Wang K, Hu J (2016) Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*, 8:483.
- Huang YY, Wu YP, Jia XZ, Lin J, Xiao LF, Liu DM et al. (2022) *Lactiplantibacillus plantarum* DMDL 9010 alleviates dextran sodium sulfate (DSS)-induced colitis and behavioral disorders by facilitating microbiota-gut-brain axis balance. *Food Funct*, 13:411-424.
- Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M et al. (2017) A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Med*, 15:23.
- Jiang HY, Zhang X, Yu ZH, Zhang Z, Deng M, Zhao JH, Ruan B (2018) Altered gut microbiota profile in patients with generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res*, 104:130-136.
- Jiang H, Ling Z, Zhang Y, Mao H, Ma Z, Yin Y et al. (2015) Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*, 48:186-194.

- Kang DW, Adams JB, Gregory AC, Borody T, Chittick L, Fasano A et al. (2017) Microbiota Transfer Therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. *Microbiome*, 5:10.
- Karagözü S, Dalgıç B, İşeri E (2022) The relationship of severity of autism with gastrointestinal symptoms and serum zonulin levels in autistic children. *J Autism Dev Disord*, 52:623-629.
- Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J et al. (2016) Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res*, 82:109-118.
- Khan M, Bhowmick B, Ahmad S, Sachdeva P, Ibrahim M, Srivastava P (2025) Rebalancing the gut ecosystem: A comprehensive review of faecal microbiota transplantation. *Int J Med Public Health*, 15:89-97.
- Kodidala SR, Kaur H, Manjunath S, Akula GR (2024) Unraveling the intricacies of the gut-brain axis: from physiology to psychology and obesity. *Siberian Scientific Medical Journal*, 44(5):19-23.
- Kortenienmi J, Karlsson L, Aatsinki A (2023) Systematic review: Autism spectrum disorder and the gut microbiota. *Acta Psychiatr Scand*, 148:242-254.
- Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P (2023) Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *EBioMedicine*, 90:104527..
- Louis P, Hold GL, Flint HJ (2014) The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol*, 12:661-672.
- Malan-Müller S, Valles-Colomer M, Raes J, Lowry CA, Seedat S, Hemmings SM (2018) The gut microbiome and mental health: Implications for anxiety- and trauma-related disorders. *OMICS*, 22:90-107.
- McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL, Loughman A, Collier F, O'hely M et al. (2022) A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 27:1920-1935.
- Mendez-Hernandez R, Braga I, Bali A, Yang M, de Lartigue G (2025) Vagal sensory gut-brain pathways that control eating—satiety and beyond. *Compr Physiol*, 15:e70010.
- Meneses do Rêgo AC, Araújo-Filho I (2025) Microbiome-guided antidepressant therapy: The future of personalized psychiatry. *Biomed J Sci Tech Res*, 60:52785-52794.
- Messaoudi M, Lalonde R, Violle N, Javelot H, Desor D, Nejdi A et al. (2011) Assessment of psychotropic-like properties of a probiotic formulation in rats and humans. *Br J Nutr*, 105:755-764.
- Młynarska E, Barszcz E, Budny E, Gajewska A, Kopeć K, Wasiak J et al. (2025) The gut-brain-microbiota connection and its role in autism spectrum disorders. *Nutrients*, 17:1135.
- Mohr AE, Basile AJ, Mel'isa SC, Sweazea KL, Carpenter KC (2020) Probiotic supplementation has a limited effect on circulating immune and inflammatory markers in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *J Acad Nutr Diet*, 120:548-564.
- Musazadeh V, Zarezadeh M, Faghfour AH, Keramati M, Jamilian P, Jamilian P et al. (2023) Probiotics as an effective therapeutic approach in alleviating depression symptoms: an umbrella meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 63:8292-8300.
- Nikolova VL, Smith MR, Hall LJ, Cleare AJ, Stone JM, Young AH (2021) Perturbations in gut microbiota composition in psychiatric disorders: a review and meta-analysis.. *JAMA Psychiatry*, 78:1343-1354.
- Painold A, Mörkl S, Kashofer K, Halwachs B, Dalkner N, Bengesser S et al. (2019) A step ahead: Exploring the gut microbiota in inpatients with bipolar disorder during a depressive episode. *Bipolar Disord*, 21:40-49.
- Pantazi AC, Balasa AL, Mihai CM, Chisnoiu T, Lupu VV, Kassim MAK et al. (2023) Development of gut microbiota in the first 1000 days after birth and potential interventions. *Nutrients*, 15:3647.
- Parletta N, Zarnowiecki D, Cho J, Wilson A, Bogomolova S, Villani A et al. (2019) A Mediterranean-style dietary intervention supplemented with fish oil improves diet quality and mental health in people with depression: A randomized controlled trial (HELFIMED). *Nutr Neurosci*, 22:474-487.
- Phelps JR, Siemers SV, El-Mallakh RS (2013) The ketogenic diet for type II bipolar disorder. *Neurocase*, 19:423-426.
- 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.e8-459.e8.
- Qian L, He X, Liu Y, Gao F, Lu W, Fan Y et al. (2023) Longitudinal gut microbiota dysbiosis underlies olanzapine-induced weight gain. *Microbiol Spectr*, 11:e0005823.
- Radjabzadeh D, Bosch JA, Uitterlinden AG, Zwinderman AH, Ikram MA, van Meurs JB et al. (2022) Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nat Commun*, 13:7128.
- Ritz NL, Brocka M, Butler MI, Cowan CS, Barrera-Buqueño C, Turkington C, J et al. (2024) Social anxiety-associated gut microbiota increases social fear. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 121:e2308706120.
- Sălcudean A, Bodo CR, Popovici RA, Cozma MM, Păcurar M, Crăciun RE et al. (2025) Neuroinflammation-a crucial factor in the pathophysiology of depression-a comprehensive review. *Biomolecules*, 15:502.

- Schmidt K, Cowen PJ, Harmer CJ, Tzortzis G, Errington S, Burnet PW (2015) Prebiotic intake reduces the waking cortisol response and alters emotional bias in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 232:1793–1801.
- Seethaler B, Nguyen NK, Basrai M, Kiechle M, Walter J, Delzenne NM et al. (2022) Short-chain fatty acids are key mediators of the favorable effects of the Mediterranean diet on intestinal barrier integrity: data from the randomized controlled LIBRE trial *Am J Clin Nutr*, 116:928–942.
- Settanni CR, Ianiro G, Bibbò S, Cammarota G, Gasbarrini A (2021) Gut microbiota alteration and modulation in psychiatric disorders: Current evidence on fecal microbiota transplantation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 109:110258.
- Severance EG, Yolken RH, Eaton WW (2016) Autoimmune diseases, gastrointestinal disorders and the microbiome in schizophrenia: more than a gut feeling. *Schizophr Res*, 176:23–35.
- Simpson CA, Diaz-Arteche C, Eliby D, Schwartz OS, Simmons JG, Cowan CS (2021) The gut microbiota in anxiety and depression: a systematic review. *Clin Psychol Rev*, 83:101943.
- Slavin J (2013) Fiber and prebiotics: Mechanisms and benefits. *Nutrients*, 5:1417–1435.
- Sochacka K, Kotowska A, Lachowicz-Wiśniewska S (2024) The role of gut microbiota, nutrition, and physical activity in depression and obesity-interdependent mechanisms/co-occurrence. *Nutrients*, 16:1039.
- Strati F, Cavalieri D, Albanese D, De Felice C, Donati C, Hayek J et al. (2017) New evidences on the altered gut microbiota in autism spectrum disorders. *Microbiome*, 5:24.
- Sudo N, Chida Y, Aiba Y, Sonoda J, Oyama N, Yu XN et al. (2004) Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic-pituitary-adrenal system for stress response in mice *J Physiol*, 558:263–275.
- Sun J, Wang F, Hu X, Yang C, Xu H, Yao Y, Liu J (2018) *Clostridium butyricum* attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behavior in mice via the gut-brain axis. *J Agric Food Chem*, 66:8415–8421.
- Theriot C, Thanissery R, O'Flaherty S, Barrangou R (2022) Probiotic colonization dynamics after oral consumption of VSL#3® by antibiotic-treated mice. *Microbiome Res Rep*, 1:21.
- Ting EYC, Yang AC, Tsai SJ (2020) Role of interleukin-6 in depressive disorder.. *Int J Mol Sci*, 21:2194.
- Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigheelaar EF, Wang J, Tito RY et al. (2019) The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression. *Nat Microbiol*, 4:623–632.
- Vendrik KEW, Ooijevaar RE, de Jong PRC, Laman JD, van Oosten BW, van Hilten JJ et al. (2020) Fecal microbiota transplantation in neurological disorders. *Front Cell Infect Microbiol*, 10:98.
- Wei N, Ju M, Su X, Zhang Y, Huang Y, Rao X et al. (2024) Transplantation of gut microbiota derived from patients with schizophrenia induces schizophrenia-like behaviors and dysregulated brain transcript response in mice. *Schizophrenia (Heidelb)*, 10:44.
- Yano JM, Yu K, Donaldson GP, Shastri GG, Ann P, Ma L et al. (2015) Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 161:264–276.
- Yaqub MO, Jain A, Joseph CE, Edison LK (2025) Microbiome-driven therapeutics: from gut health to precision medicine. *Gastrointest Disord*, 7:7.
- Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M et al. (2012) Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 486:222–227.
- Yong SJ, Tong T, Chew J, Lim WL (2020) Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential. *Front Neurosci*, 13:1361.
- Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X et al. (2016) Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism. *Mol Psychiatry*, 21:786–796.
- Zhu S, Jiang Y, Xu K, Cui M, Ye W, Zhao G et al. (2020) The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation*, 17:25.

Yazarların Katkıları: Çalışmaya önemli bir bilimsel katkı sağlandığı ve makalenin hazırlanmasında veya gözden geçirilmesinde yardımcı olunduğu tüm yazar(lar) tarafından beyan edilmiştir.

Danışman Değerlendirmesi: Dış bağımsız

Etik Onay: Bu çalışma bir derleme yazısı olduğu için etik onaya gerek yoktur.

Çıkar Çatışması: Çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Bu çalışma için finansal destek alındığı beyan edilmemiştir.

Authors Contributions: The author(s) have declared that they have made a significant scientific contribution to the study and have assisted in the preparation or revision of the manuscript

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Ethical Approval: This review study does not require ethical clearance.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared.

Financial Disclosure: No financial support was declared for this study..