

Research Paper

Effect of Probiotic Supplementation on Depression and Anxiety



Nazanin Parhizgar¹ , *Mehrnaz Azadyekta¹ , Rozita Zabihi¹

1. Department of Psychology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Islamic Azad University, Islamshahr Branch, Islamshahr, Iran.



Citation: Parhizgar N, Azadyekta M, Zabihi R. [Effect of Probiotic Supplementation on Depression and Anxiety (Persian)]. Complementary Medicine Journal. 2021; 11(2):166-179. <https://doi.org/10.32598/cmja.11.2.1073.1>

<https://doi.org/10.32598/cmja.11.2.1073.1>



Article Info:

Received: 31 Mar 2021

Accepted: 20 Jun 2021

Available Online: 01 Jul 2021

Key words:

Anxiety, Depression, Probiotics

ABSTRACT

Objective Depression and anxiety are the most common psychological disorders with extensive pathophysiology overlap, genetic correlation, and comorbidities as well as high risk of recurrence and chronicity. Due to the side effects of medication and not achieving the expected result, the use of probiotics is considered as an adjunctive treatment option without serious side effects.

Methods This is a correlational study conducted in Spring 2020 on 279 people (76 males and 203 females) aged 20-40 years in Tehran, Iran who had at least a diploma and were selected by a convenience sampling method after declaring informed consent. For collecting data, the Beck Depression Inventory, the Beck Anxiety Inventory, and a researcher-made probiotic consumption questionnaire were used and completed online. Data were analyzed using Pearson correlation test and multivariable regression analysis in SPSS v. 26 software.

Results Out of 279 participants, 209 (74.9%) had moderate probiotic consumption, 3.6% had good consumption and the rest had poor consumption. Probiotic consumption had significant negative correlation with depression ($r = -0.183$, $P = 0.002$) and anxiety ($r = -0.122$, $P = 0.041$). Despite the significant predictive power of probiotics for explaining depression, it had no significant power to predict anxiety. The regression coefficient was obtained as $R = 0.233$; squared regression coefficient was $R^2 = 0.054$, and P-values for depression and anxiety were 0.016 and 0.430, respectively.

Conclusion The use of probiotics may have reduce depression and anxiety. To obtain more accurate results, clinical trials on the use of probiotics are recommended.

Extended Abstract

1. Introduction

Depression and anxiety are among the most common mental disorders that affect approximately 25% of people [1]. These two disorders that are causes of each other [3],

have extensive pathophysiological overlap [4], genetic correlation [5], and comorbidities [6]. Standard medications are not effective in approximately one-third of patients [10], in addition to having side effects and increasing the risk of suicidal thoughts [11]. The stigma of mental illness also prevents from starting or continuing treatment [12]. Interest in non-pharmacological and alternative strategies for the treatment of mental illness is growing [18], and stud-

* Corresponding Author:

Mehrnaz Azadyekta

Address: Department of Psychology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, Islamic Azad University, Islamshahr Branch, Islamshahr, Iran.

Tel: +98 (912) 1866400

E-mail: m.azadyekta@yahoo.com

ies have focused on the consumption of foods containing prebiotics or probiotic supplements [19]. Probiotics have anti-inflammatory properties [28] and a role in the production of tryptophan (a precursor of serotonin) [26]. Studies have shown the positive effect (without serious side effects) of probiotics in improving the symptoms of depression and anxiety [30, 31]. However, some studies have suggested that there is no difference between probiotics and placebo [32]. So far, less studies have been conducted on the potential effects of probiotics on psychological disorders. Due to the lack of related study in Iran, the present study, as the first study in Iran, aims to assess the relationship of probiotic supplementation with depression and anxiety.

2. Materials and Methods

This is a correlational study conducted at the midst of the first peak of the COVID-19 pandemic in Iran. Participants were 300 men and women aged 20-40 years living in Tehran with at least a diploma who were selected by a convenience sampling method. The sample size was determined according to Costello [34] (10-20 samples per item). For collecting data, the Beck Depression Inventory, the Beck Anxiety Inventory, and a researcher-made Probiotic Consumption Scale (PCS) were used. The PCS was designed based on the Food Frequency Questionnaire. For having information about its validity and reliability, see Parhizgar et al. [40]. The questionnaires were provided online (due to the pandemic and observance of health protocols).

After excluding 21 samples (due to incomplete responses), statistical analysis was performed in Lisrel v.8.80 and SPSS v. 26 applications on data collected from 279 samples (76 males and 203 females). Data were described using descriptive statistics. The amount of skewness and kurtosis of all three variables was between -2 to +2 indicating the normal data distribution. Therefore, Pearson correlation test and regression analysis were used.

3. Results

Most of participants (74.9%) had moderate probiotics consumption; minority of them (3.6%) had appropriate probiotic consumption. The probiotic consumption had a significance negative relationship with depression ($r=-0.183$, $P=0.002$) and anxiety ($r= -0.122$, $P=0.041$).

Due to the value of regression coefficient ($R= 0.233$) and the squared regression coefficient ($R^2=0.054$), a weak relationship was found between the criterion and predictor variables; the predictor variables played a weak role in explaining the variance of the criterion variable (Table 1).

4. Conclusion

This study was conducted considering the importance of the growing prevalence of anxiety and depression which impose economic, social, and psychological burden on society. Today, probiotics have become very important because of their beneficial effects on human health. Based on the findings of previous studies, it seems that the use of probiotics may have a beneficial effect on mood or symptoms of depression and anxiety in healthy people, but they have no significant effect in predicting anxiety disorder.

According to the results of the present study, the prevalence of depression in our study was higher than in other related studies in Iran, while the prevalence of anxiety was lower. This difference can be attributed to the study population sample size, age and education of samples, and the study city. In this study, we found that the relationship of probiotic consumption with depression and anxiety was significant, although it was weak. These findings are explained by the fact that the gut-brain axis is bidirectional, i.e. there is a link between the central nervous system and enteric nervous system; hence, with the decrease in probiotic consumption, depression and anxiety increase or vice versa. The use of probiotics had no significant effect on anxiety, but depression could be predicted based on the use of probi-

Table 1. Regression coefficients

Variables	Nonstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
	B	Std. Error	Beta		
Constant	28.649	1.200	-	23.87	0.001
Depression	-1.143	0.472	-0.188	-2.419	0.016
Anxiety	-0.527	0.666	-0.061	-0.791	0.430



otics. The findings of the present study are explained by the fact that there is a bidirectional gut-brain axis.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The study was approved by the Ethics Committee of the Tehran Islamic Azad University of Medical Sciences (Code :IR.IAU.TMU.REC.1399.245). All ethical principles are considered in this article. The participants were informed about the purpose of the research. They were also assured about the confidentiality of their information and were free to leave the study whenever they wished, and if desired, the research results would be available to them.

Funding

This study was extracted from the MA. Thesis of first author at the Department of Educational Science and Psychology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University.

Authors' contributions

All authors equally contributed to preparing this article.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank Dr. Sedigheh Heidari and Dr. Parynaz Parhizgar for their help.

مقاله پژوهشی

رابطه مصرف پروبیوتیک‌ها با افسردگی و اضطراب: یک مطالعه همبستگی

نازنین پرهیزگار^۱، *مهرناز آزاد یکتا^۱، رزیتا ذبیحی^۱

۱. گروه روان‌شناسی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران.

چکیده

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۱ فروردین ۱۴۰۰

تاریخ پذیرش: ۳۰ خرداد ۱۴۰۰

تاریخ انتشار: ۱۰ تیر ۱۴۰۰

هدف: افسردگی و اضطراب به عنوان عامل و پیامد یکدیگر از شایع‌ترین اختلالات روانی بوده که دارای هم‌پوشانی گسترده پاتوفیزیولوژی، همبستگی ژنتیکی، همبودی با سایر بیماری‌ها به همراه احتمال بالای عود و مزمن شدن هستند. امروزه با توجه به عوارض جانبی دارودرمانی و عدم دستیابی به پاسخ مورد انتظار، مصرف پروبیوتیک‌ها به عنوان گزینه درمانی کمکی بدون عوارض جدی مطرح است.

روش‌ها: مطالعه با شیوه همبستگی در حجم نمونه سیصد نفر به روش در دسترس از مردان و زنان ۲۰ تا ۴۰ ساله دارای دیپلم شهر تهران در بهار ۱۳۹۹ پس از کسب رضایت آگاهانه با استفاده از پرسش‌نامه افسردگی بک، اضطراب بک و پرسش‌نامه روا پایاشده مصرف پروبیوتیک به صورت اینترنتی انجام شد. داده‌ها با ضریب همبستگی پیرسون و رگرسیون هم‌زمان در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ تحلیل شد.

یافته‌ها: از ۲۰۳ زن و ۷۶ مرد شرکت‌کننده، ۲۷۹ نفر (۷۴/۹ درصد) مصرف متوسط پروبیوتیک، ۳/۶ درصد مصرف مناسب و بقیه مصرف ضعیف داشتند. با کاهش نمره مصرف پروبیوتیک افزایش در نمره افسردگی ($r = -0.183$ ، $P = 0.002$) و اضطراب ($r = -0.122$ ، $P = 0.041$) دیده شد و بالعکس. از طرفی علی‌رغم معناداری قدرت پیش‌بینی‌کننده مصرف پروبیوتیک برای افسردگی، درباره اضطراب معنادار نبود. ضریب رگرسیون چندگانه (۰/۲۳۳)، مجذور ضریب همبستگی (۰/۰۵۴) و P-value افسردگی و اضطراب از جدول رگرسیون به ترتیب ۰/۰۱۶ و ۰/۴۳۰ به دست آمد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که مصرف پروبیوتیک‌ها ممکن است دارای اثرات مفید در ارتباط با افسردگی و اضطراب باشند، با وجود این، به منظور کسب نتایج دقیق‌تر انجام مطالعات کار آزمایشی بالینی پیرامون مصرف پروبیوتیک‌ها ضروری است.

کلیدواژه‌ها:

پروبیوتیک، افسردگی، اضطراب، میکروبیوم

مقدمه

و برخی اختلال‌های شخصیتی) هستند [۶]. از این رو افسردگی و اضطراب به عنوان یک چالش اساسی پیشرونده در جوامع با تحمیل بیشترین بار اقتصادی و اجتماعی همراه با هزینه‌های مستقیم و غیرمستقیم آمار بالای بیکاری، درآمد سالانه پایین، نرخ بالای طلاق، افت کیفیت زندگی [۷] کاهش رضایت شغلی، اختلال در ارتباطات فردی و حتی بروز افکار خودکشی مطرح می‌شوند [۸]. شیوع اضطراب در طول عمر^۴، ۲۹ درصد و افسردگی ۲۱ درصد [۹] است.

داروهای استاندارد تقریباً در یک‌سوم افراد مبتلا اثربخش نیست [۱۰]. این در حالی است که داروها ریسک افکار پرخطر و خودکشی را افزایش می‌دهند و دارای عوارض جانبی تهوع، استفراغ، سردرد، تحریک یا آرام‌بخشی، اختلال عملکرد جنسی و

از شایع‌ترین اختلالات روانی افسردگی^۱ و اضطراب^۲ است که تقریباً ۲۵ درصد افراد در مرحله‌ای از طول عمر خود به آن مبتلا می‌شوند [۱]. افسردگی شامل دوره‌هایی است که در آن خلق فرد به شدت غمگین می‌شود، به طوری که عنصر اساسی آن ملالت^۳ است. همچنین اضطراب تجربه مزمن و شدید احساس ترس از یک پیشامد قریب‌الوقوع است [۲]. این دو به عنوان عامل و پیامد یکدیگر [۳]. دارای هم‌پوشانی گسترده پاتوفیزیولوژی [۴]، همبستگی ژنتیکی [۵] و همبودی با سایر اختلالات (نظیر وابستگی به الکل و مواد، اختلال خواب، خوردن

1. Depression
2. Anxiety
3. Dysphoria

4. Lifetime prevalence rate

* نویسنده مسئول:

مهرناز آزاد یکتا

نشانی: اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اسلامشهر، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، گروه روان‌شناسی.

تلفن: ۰۰۹۸ (۹۱۲) ۱۸۶۶۴۰۰

پست الکترونیکی: m.azadyekta@yahoo.com

افزایش وزن هستند [۱۱]. همچنین ننگ ناشی از بیماری روانی، باعث جلوگیری از شروع یا ادامه درمان می‌شود [۱۲]. احتمال عود و مزمن شدن نیز بسیار بالاست با توجه به اینکه فقط ۲۰ درصد این افراد در طول یک سال و ۴۰ درصد آن‌ها در طول عمر برای درمان مراجعه می‌کنند [۶].

امروزه دستگاه گوارش به عنوان یک هدف برای مداخلات درمانی جدید مطرح شده است [۱۳]. زیرا شبکه ارتباطی پیچیده‌ای بین این اختلالات با فلور میکروبی^۵ روده وجود دارد [۱۴]. پروبیوتیک‌ها، میکروارگانیسم‌های زنده‌ای هستند که در صورت مصرف مناسب، فواید مطلوب خواهند داشت [۱۵]. آن‌ها از پری‌بیوتیک‌ها به عنوان بستری برای رشد خود استفاده می‌کنند [۱۶] و در بدن هر فرد، منحصربه‌فرد هستند [۱۷]. علاقه به استراتژی‌های غیردارویی برای درمان بیماری‌های روانی رو به افزایش است [۱۸]، مطالعات نیز بر مصرف مواد غذایی حاوی پری‌بیوتیک و پروبیوتیک متمرکز شده است و نتایج در انسان کاهش علائم اضطراب و افسردگی را به دنبال استفاده از این مواد نشان داده است [۱۹]. از طرفی به دنبال مصرف داروهای ضدافسردگی میکروبیوم روده در بیماران افسرده تغییر ماهیت می‌دهد [۲۰] که واقعیت مهم در تبیین این موضوع وجود محور پیچیده و دو طرفه روده مغز^۶ است [۲۱]. مهم‌ترین مسیرهای این محور که در فرایندهای فیزیولوژیکی اضطراب و افسردگی نقش مهمی دارند عبارت‌اند از: سیستم اعصاب مرکزی^۷، محور هیپوتالاموس هیپوفیز-آدرنال^۸ (با برقراری توازن در سطوح هورمونی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین^۹ و هورمون آازوپرسین) [۲۲]، عصب واگ (انتقال دوطرفه اطلاعات بین روده و مغز) [۲۳] و گابا (به عنوان مهم‌ترین انتقال‌دهنده عصبی مهاری سیستم عصبی مرکزی که توسط میکروبیوم روده تولید می‌شود) [۲۴، ۲۵].

همچنین پروبیوتیک‌های موجود در میکروبیوم روده در تولید تریپتوفان (پیش‌ساز سروتونین) به‌عنوان تقویت‌کننده سیگنالینگ سروتونین و بهبود رفتار اجتماعی، استرس، اضطراب و افسردگی نقش دارند [۲۶، ۲۷] و دارای خاصیت ضدالتهابی هستند [۲۸]، زیرا سایتوکاین‌های التهابی باعث پیشرفت اختلالات عصبی می‌شوند [۲۹]. با توجه به اینکه امروزه بحث مداخله پروبیوتیک‌ها بر افسردگی و اضطراب موضوعی چالش‌برانگیز است، در مجموع یافته‌ها نشان‌دهنده تأثیر مثبت، بدون عوارض جانبی جدی و به نفع مصرف پروبیوتیک‌ها در بهبود علائم افسردگی و اضطراب است [۳۰]. از طرفی برخی یافته‌ها نشان‌دهنده این است که

پروبیوتیک‌ها احتمالاً افسردگی را به طور خاصی تحت تأثیر قرار می‌دهند در حالی که شواهد کافی برای حمایت یا عدم حمایت از اثرات ضدافسردگی آن‌ها وجود ندارد [۳۱]. برخی پژوهش‌ها نیز معتقدند هیچ تفاوتی بین پروبیوتیک و دارونما نیست [۳۲].

در طول سال‌ها در مورد اثرات پروبیوتیک‌ها در پیشگیری و درمان بیماری‌های گوارشی پژوهش‌ها و کارآزمایی‌های بالینی بسیاری انجام شده است، ولی به تأثیرات بالقوه این میکروارگانیسم‌های همزیست در میکروبیوتای روده بر بیماری‌های روان‌شناختی به‌ندرت پرداخته شده است. مطالعاتی که تا به حال در مورد اثر پروبیوتیک‌ها در این زمینه انجام گرفته هنوز در ابتدای راه بوده و برای تعیین کارایی، دز مؤثر، مدت‌زمان لازم برای اثرگذاری و مکانیسم عمل سوبیه‌های مختلف پروبیوتیک‌ها، نیاز به مطالعات بیشتری است. عدم پیشینه کافی در کشور ما ضرورت انجام پژوهش‌های بیشتر برای روشن شدن کارایی و ایمنی پروبیوتیک‌ها در پیشگیری و درمان افسردگی و اضطراب را مطرح کرد. با توجه به نتایج متناقض از پژوهش‌های گذشته، به منظور بررسی وجود رابطه بین مصرف پروبیوتیک‌ها با افسردگی و اضطراب و در نظر گرفتن سبک تغذیه‌ای و نژاد، به نظر می‌رسد مطالعه حاضر اولین مطالعه در ایران باشد که به کمک ساخت پرسش‌نامه انجام شد. پرسش‌نامه روا و پایا شده مصرف پروبیوتیک برگرفته از پرسش‌نامه بسامد غذایی (FFQ) به عنوان تأییدی بر مطالعات پیشین و ترویج مصرف پروبیوتیک‌ها به عنوان درمان کمکی برای افسردگی و اضطراب استفاده شد. این پژوهش با توجه به اهمیت شیوع رو به رشد اضطراب و افسردگی و تحمیل بار اقتصادی، اجتماعی و روانی حاصل از آن‌ها بر جامعه انجام شد. امید است امکان توسعه علمی و نظری در خصوص مقوله پروبیوتیک‌ها به منظور کنترل و پیشگیری از اضطراب و افسردگی فراهم شود تا این امر منجر به کاهش مصرف بی‌رویه داروهای صنایع و صرفه‌جویی در هزینه‌های درمانی شود.

در طرح این پژوهش افراد در گروه سنی ۲۰ تا ۴۰ سال انتخاب شدند، زیرا با توجه به متغیرهای مورد مطالعه افراد در دهه دوم زندگی خود بیشتر از سایر گروه‌های سنی در معرض افسردگی و اضطراب قرار دارند [۳۳]. در این گروه سنی افراد درگیر فشارهای روحی متعدد از جمله تحصیل، پیدا کردن شغل و شریک زندگی و غیره هستند. همچنین حداقل تحصیلات دیپلم برای جامعه آماری از شهر پراسترس تهران لحاظ شد. از نقطه‌نظر زمانی پژوهش در زمان پیک اول شیوع کووید ۱۹ انجام شد. البته نقش کووید ۱۹ به دلیل نوظهوری و عدم پیش‌بینی عودهای بعدی آن نادیده گرفته شد تا از اهداف مطالعه دور نشویم. هدف مطالعه آن است که دریابد آیا بین مصرف پروبیوتیک‌ها با افسردگی و اضطراب ارتباط وجود دارد و همچنین آیا بر اساس مصرف پروبیوتیک‌ها می‌توان اختلال افسردگی و اضطراب را پیش‌بینی کرد؟

5. Flormicrobial
6. Intestinal-cerebral axis
7. Central Nervous System (CNS)
8. Hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA)
9. CRH

مواد و روش‌ها

نمونه مورد مطالعه در این پژوهش در سه ماهه اول سال ۱۳۹۹ شامل سیصد نفر از جامعه آماری مردان و زنان ساکن شهر تهران بود. معیارهای ورود به مطالعه محدوده سنی ۲۰ تا ۴۰ سال و داشتن حداقل مدرک تحصیلی دیپلم بود که به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. حجم نمونه بر اساس نظر کاستلو [۳۴] (به ازای هر گویه ده تا بیست نمونه) سیصد نفر در نظر گرفته شد. افراد زیر ۲۰ سال و بالاتر از ۴۰ سال از مطالعه خارج شدند. شرکت کنندگان مجاز بودند در هر زمانی که تمایل به ادامه پاسخ‌دهی به پرسش‌نامه‌ها را نداشتند از پژوهش خارج شوند.

در جمع‌آوری داده‌ها از پرسش‌نامه افسردگی بک، پرسش‌نامه اضطراب بک و پرسش‌نامه محقق‌ساخته مصرف پروبیوتیک استفاده شد. فرم سؤالات به همراه رضایت‌نامه آگاهانه در سه ماه نخست ۱۳۹۹ به صورت اینترنتی از طریق لینک منتشر شده در شبکه‌های اجتماعی در اختیار شرکت‌کنندگان قرار گرفت (هم‌زمانی انجام مطالعه با پیک اول کووید ۱۹ و وجود محدودیت لزوم رعایت پروتکل‌های بهداشتی دلیل انتخاب روش نمونه‌گیری در دسترس بود). در مجموع ۳۰۴ پرسش‌نامه توسط شرکت‌کنندگان پر شد، چهار پرسش‌نامه به دلیل نداشتن معیارهای ورود به مطالعه و تعداد ۲۱ پرسش‌نامه به دلیل نقص در پر شدن از مطالعه خارج شدند. در نهایت ۲۷۹ پرسش‌نامه باقی ماند.

پرسش‌نامه افسردگی بک

پرسش‌نامه افسردگی بک، ۲۱ بخش دارد و با هدف سنجش شدت افسردگی در نوجوانان و بزرگسالان در سال ۱۹۶۱ توسط بک طراحی و در سال ۱۹۷۸ منتشر شد. ۲۱ ماده پرسش‌نامه شامل وضعیت خلق، بدبینی، احساس شکست، خودشناسی، گناه، تنبیه، از خود بی‌خاری، خودمقصر بینی، افکار خودکشی، گریه، تحریک‌پذیری، کناره‌گیری، تردید، تفسیر و پنداشت تن، دشواری کار، بی‌خوابی، خستگی‌ناپذیری، فقدان اشتها، کاهش وزن، اشتغال ذهنی نسبت به تن و کاهش میل جنسی است. در این آزمون در برابر هریک از ماده‌های مورد نظر که مشخص‌کننده یکی از علائم مرضی افسردگی است، چهار تا شش جمله نوشته شده است که به ترتیب بیانگر شدت آن است و آزمودنی باید جمله‌ای را که بیانگر مشابه‌ترین حالت فعلی وی است انتخاب کند. روش نمره‌گذاری پرسش‌نامه به صورت لیکرت (طیف درجه‌ای) از صفر تا ۳ بوده، حداکثر کل نمرات ۶۳ و حداقل صفر است. بک و کلارک) روایی پیشین مناسبی برای این ابزار بیان کردند و پایایی آن را با آلفای کرونباخ ۰/۸۹ گزارش کردند [۳۵]. در ایران تشکری و مهریار ضریب پایایی آن را ۰/۷۸ به دست آوردند. چگینی نیز اعتبار پرسش‌نامه بک را ۰/۷۰ تا ۰/۹۰ گزارش کرد [۳۶].

پرسش‌نامه اضطراب بک

بک و همکارانش در سال ۱۹۹۰ این پرسش‌نامه ۲۱ سؤالی چهارگزینه‌ای را با نمره‌گذاری صفر تا ۳ (اصلاً=۰/ خفیف=۱/ متوسط=۲/ شدید=۳) طراحی کردند. آزمون به طور خودگزارشی و اختصاصی شدت علائم اضطراب بالینی را در نوجوانان و بزرگسالان می‌سنجد. هریک از مواد آزمون یکی از علائم شایع اضطراب (ذهنی/بدنی/هراس) را توصیف می‌کند. نمره کل در بازه‌ای از صفر تا ۶۳ قرار می‌گیرد. این ابزار دارای روایی پیشین مناسبی است و پایایی آن با آلفای کرونباخ ۰/۸۶ گزارش شده است [۳۷]. حسینی و همکاران در ایران پایایی آن را با آلفای کرونباخ ۰/۸۷ گزارش کردند [۳۸]. کاویانی و موسوی روایی آزمون را ۰/۷۲ و پایایی را ۰/۸۳ گزارش کردند [۳۹].

پرسش‌نامه محقق‌ساخته مصرف پروبیوتیک

این پرسش‌نامه مقیاسی برگرفته از آیت‌های حاوی پروبیوتیک و پری‌بیوتیک، با توجه به منابع موجود در ایران است. دارای شانزده آیت است که روی یک مقیاس ۵ امتیازی از صفر تا ۴ نمره‌گذاری شده است. آیت‌ها شامل مصرف ماکارونی، برنج، نان سنتی، کشک، چای سبز، ترشیجات، شورجات، کلم، اسفناج، پیاز، سیر، حبوبات، موز، سیب، هلو، آلو، ماست سنتی، شیر، پنیر، شکلات تلخ و عسل است. بالاترین نمره مقیاس ۶۰ و کمترین نمره صفر است به طوری که نمرات مذکور نشان‌دهنده سطح بالایی از میزان مصرف پروبیوتیک است. پرسش‌نامه مصرف پروبیوتیک دارای روایی مناسب و پایایی ۰/۷۸۱ است [۴۰].

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها

تجزیه و تحلیل آماری به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ بر مبنای ۲۷۹ نمونه باقی‌مانده (۷۶ نفر مرد و ۲۰۳ نفر زن) انجام شد. توصیف داده‌ها بر پایه روش‌های متداول در آمار توصیفی صورت گرفت. میزان کجی و کشیدگی هر سه متغیر بین ۲- تا ۲+ قرار گرفت که نشانه نرمال بودن توزیع داده‌ها بود. بنابراین از آزمون‌های پارامتریک ضریب همبستگی پیرسون و رگرسیون هم‌زمان استفاده شد.

یافته‌ها

بیشترین شرکت‌کننده مرد و زن به ترتیب در حدود سنی ۳۸ تا ۴۰ سال و ۲۰ تا ۲۲ سال، کمترین تعداد به ترتیب در حدود سنی ۲۶ تا ۲۸ سال و ۳۵ تا ۳۷ سال بودند. تعداد ۴۱ مرد و ۱۱۳ زن سن خود را اعلام نکردند. از نظر توزیع سطح تحصیلات بیشترین فراوانی در مقطع کارشناسی و کمترین فراوانی در مقطع ارشد وجود داشت. از نظر وضعیت تأهل بیشتر مجرد بودند. جدول شماره ۱ نشان‌دهنده یافته‌های حاصل از خصوصیات عمومی شرکت‌کنندگان است.

بیشترین افراد شرکت‌کننده (۷۴/۹ درصد معادل ۲۰۹ نفر) سطح مصرف متوسط پروبیوتیک و درصد ناچیزی (۳/۶ درصد معادل ده نفر) سطح مصرف مناسب را داشتند. **تصویر شماره ۱** توصیف سطوح مصرف پروبیوتیک (ضعیف، متوسط و مناسب) و سطوح شدت افسردگی (سالم، خفیف، متوسط و شدید) شرکت‌کنندگان در پژوهش و **تصویر شماره ۲** نیز توصیف سطوح مصرف پروبیوتیک و سطوح شدت اضطراب را نشان می‌دهند.

در تجزیه و تحلیل داده‌ها نتیجه گرفته شد که بین مصرف پروبیوتیک‌ها و افسردگی ($r = -0.183$ ، $P = 0.002$) و نیز بین مصرف پروبیوتیک‌ها و اضطراب ($r = -0.122$ ، $P = 0.041$) ارتباط معکوس وجود داشت و از آنجایی که مقدار آن‌ها کمتر از ۰/۳ به دست آمد، بنابراین رابطه‌ها ضعیف توجیه شدند.

همان‌گونه که می‌دانیم در رگرسیون چندمتغیره مقادیر یک متغیر پیشین توسط دو یا چند متغیر ملاک برآورد می‌شود. در پژوهش حاضر متغیر افسردگی و اضطراب به عنوان متغیر ملاک و مصرف پروبیوتیک به عنوان متغیر پیشین در مدل رگرسیون چندگانه مورد بررسی قرار گرفتند. بر طبق **جدول شماره ۲** که خلاصه مدل رگرسیون را ارائه می‌دهد نتیجه می‌گیریم میان متغیرهای ملاک و پیشین رابطه‌ای ضعیف برقرار بوده و متغیر پیش‌بین نقش ضعیفی در تبیین واریانس متغیر ملاک ایفا کرد.

با توجه به آزمون تحلیل واریانس و با توجه به مقدار F در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۱ با اطمینان ۹۹ درصد نتیجه شد مدل رگرسیون مناسب بود، زیرا بیشتر تغییرات متغیر پیشین در مدل رگرسیونی دیده شد. به این معنی که سهم مدل رگرسیون در تغییرات کل که در سطر مجموع مجذورات در **جدول شماره ۳** ذکر شده به نسبت سهم خطا یا باقی‌مانده بیشتر بود. یعنی متغیر پیشین از قدرت تبیین نسبتاً مطلوبی برخوردار بود، ولی با توجه به مقدار مجذور ضریب رگرسیون، در سطح ضعیفی قادر به تبیین تغییرات واریانس بود.

مطابق **جدول شماره ۴** متغیر افسردگی در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ با ۹۵ درصد اطمینان براساس مصرف پروبیوتیک‌ها قابل پیش‌بینی بود، ولی با توجه به ضرایب بتای استاندارد شده، مصرف پروبیوتیک‌ها به مقدار ضعیفی بر افسردگی تأثیر معناداری اعمال کرد. با وجود این مصرف پروبیوتیک‌ها در میزان اضطراب تأثیری نداشت ($P = 0.430$) و نیز با توجه به مقدار ضعیف ضریب بتای استاندارد اضطراب، عدم قدرت پیش‌بینی‌کنندگی مصرف پروبیوتیک‌ها برای اضطراب تأیید شد.

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بین مصرف پروبیوتیک‌ها با افسردگی و اضطراب در زنان و مردان ۲۰ تا ۴۰ ساله دارای

حداقل مدرک تحصیلی دیپلم در شهر تهران انجام شد. شیوع افسردگی شدید در این مطالعه نسبت به مطالعات پیشین در کشور، بالاتر و شیوع اضطراب شدید، پایین‌تر بود. برای مثال قاسم‌نژاد و برخوردار شیوع افسردگی و اضطراب را در ایران به ترتیب ۴/۳۵ و ۸/۳۱ درصد گزارش کردند [۴۱]. شیوع افسردگی شدید در این مطالعه حدود ۱/۲ برابر بود. این تفاوت را می‌توان به جامعه و نمونه آماری مورد بررسی (با توجه به سن و تحصیلات و شهر زندگی) نسبت داد. همچنین حجم نمونه در مطالعه حاضر در سطح پایینی قرار داشت که متناسب با هدف بررسی رابطه بین مصرف پروبیوتیک‌ها با افسردگی و اضطراب طراحی شد نه به منظور بررسی شیوع متغیرها.

در این پژوهش مشخص شد که بین مصرف پروبیوتیک‌ها با افسردگی و اضطراب، رابطه هرچند ضعیف به صورت معکوس وجود دارد. یعنی هرچه بیشتر پروبیوتیک مصرف شود میزان افسردگی و اضطراب کمتر است. این یافته‌ها با نتایج پژوهش‌های پیشین [۴۶-۴۲، ۲۹، ۱۳، ۱۰] همسوست. این یافته‌ها با واقعیت وجود محور دوطرفه سیستم پیچیده روده مغز تبیین می‌شود، یعنی ارتباط از میکروبیوتای روده به مغز و از مغز به میکروبیوتای روده وجود دارد. بنابراین در صورت کاهش مصرف پروبیوتیک افزایش نمره افسردگی و اضطراب را داریم و بالعکس. وقتی میکروارگانیسم‌های پروبیوتیک به مقدار کافی مصرف نمی‌شوند، تعادل فلور میکروبی روده بر هم خورده و تعداد باکتری‌های بیماری‌زا نسبت به باکتری‌های مفید آن در میکروبیوم روده افزایش می‌یابد. به عبارتی منجر به دیسبیوزیس روده می‌شود. سموم و مواد زائد این باکتری‌ها در گردش خون سیستمیک آزاد می‌شوند و به دنبال آن به منظور برقراری هموستاز و توازن مجدد، محور هیپوتالاموس هیپوفیز آدرنال فعال می‌شود. فعال شدن این محور از طرفی با کاهش سروتونین و افزایش سایتوکاین‌های التهابی باعث ظهور علائم افسردگی و از طرفی با افزایش ترشح آدرنوکورتیکوتروپین، اپی نفرین و نور اپی نفرین منجر به بروز اضطراب می‌شود. با مصرف پروبیوتیک بهبود در دیسبیوزیس روده را خواهیم داشت و این محور را که به نظر می‌رسد در افسردگی و اضطراب بیش از حد فعال شده، سرکوب می‌کند [۴۷، ۲۲].

مصرف پروبیوتیک‌ها بر مقدار پیش‌بینی اضطراب، تأثیر معناداری را اعمال نکرد که با نتایج پژوهش‌های پیشین [۵۰-۴۸] هم‌خوان است. شاید یکی از دلایل عدم قدرت پیش‌بینی، این باشد که اضطراب یک حالت آشفتگی هیجانی و طبیعی بدن است که در یک مسیر سریع از مدارهای مغزی با واسطه آمیگدال در زمان احساس تهدید برای آغاز واکنش «مبارزه یا گریز» فعال می‌شود؛ بنابراین در هر صورت افراد سالم باید دارای این سازگاری طبیعی باشند تا بتوانند زندگی کنند و زندگی بدون اضطراب معنا ندارد. همچنین اگرچه یکی از سبب‌شناسی‌های اضطراب، اختلال در توازن هورمونی سیستم عصبی مرکزی و مغز است که متآنالیزهایی نیز در رابطه با کاهش دریافت پروبیوتیک‌ها آن را تأیید کرده‌اند؛

جدول ۱. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی شرکت‌کنندگان

تعداد (درصد)		متغیرها
مردان	زنان	
۷(۲۰)	۱۸(۲۰)	۲۰-۲۲
۵(۱۴/۲۹)	۱۶(۱۷/۷۸)	۲۳-۲۵
۲(۵/۷۱)	۱۳(۱۴/۴۴)	۲۶-۲۸
۴(۱۱/۴۳)	۱۲(۱۳/۳۳)	۲۹-۳۱
۳(۸/۵۷)	۹(۱۰)	۳۲-۳۴
۴(۱۱/۴۳)	۹(۱۰)	۳۵-۳۷
۱۰(۲۸/۵۷)	۱۳(۱۳/۳۳)	۳۸-۴۰
۴۱(-)	۱۱۳(-)	کل
۲۸(۳۶/۸۴)	۷۰(۳۴/۴۸)	دیپلم
۲۹(۳۸/۱۶)	۷۹(۳۸/۹۲)	لیسانس
۱۹(۲۵)	۵۳(۲۶/۱۱)	کارشناسی ارشد
۷۶(-)	۲۰۳(-)	کل
۵۰(۶۵/۷۹)	۱۳۰(۶۴/۸۴)	مجرد
۲۶(۳۴/۲۱)	۷۳(۳۵/۹۶)	متاهل
۷۶(-)	۲۰۳(-)	کل
۴(۵/۳)	۱۶(۷/۹)	بله
۷۱(۹۳/۴)	۱۸۵(۹۱/۱)	خیر
۷۵(-)	۲۰۱(-)	کل
۱۷(۳۴/۶۹)	۳۴(۳۵/۴۱)	کمتر از ۲۰۰۰۰۰۰ ریال
۲۳(۴۶/۹۳)	۴۶(۴۷/۹۱)	بین ۲۰۰۰۰۰۰۰ ریال و ۶۰۰۰۰۰۰۰ ریال
۹(۱۸/۳۶)	۱۶(۱۶/۶۶)	بیشتر از ۶۰۰۰۰۰۰۰ ریال
۴۹(-)	۹۶(-)	کل

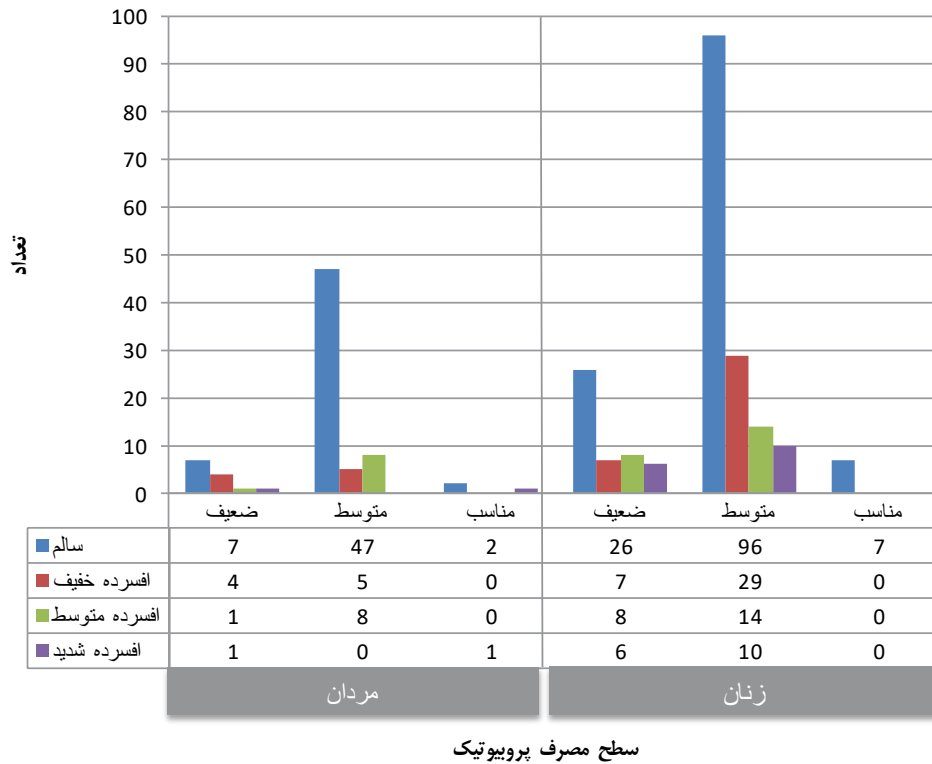


مطالعات پیشین است [۵۳-۵۱، ۳۱، ۳۰]. در مجموع با توجه به یافته‌های به‌دست‌آمده از پژوهش‌های پیشین به نظر می‌رسد مصرف پروبیوتیک‌ها ممکن است تأثیر مفیدی بر خلق‌وخوی یا علائم روان‌شناختی افسردگی و اضطراب در افراد سالم داشته باشد، اما تأثیر معنی‌داری در پیش‌بینی اختلال اضطراب ندارند [۵۴].

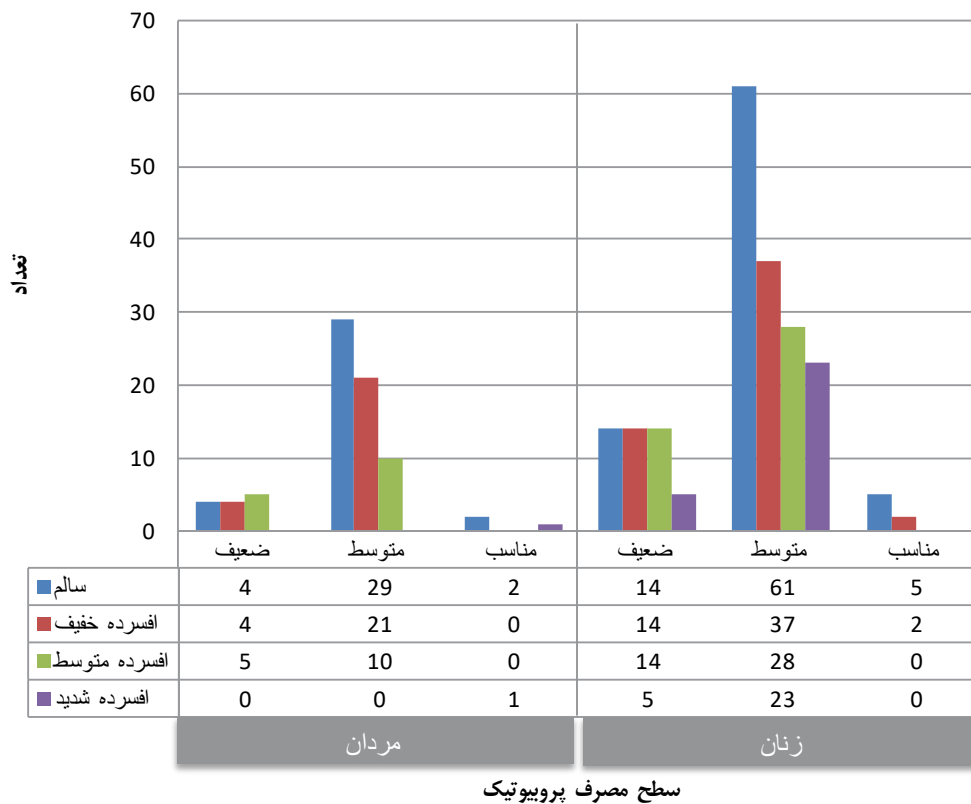
در پژوهشی مشابه با پژوهش حاضر از پرسش‌نامه‌های استاندارد برای ارزیابی مصرف پروبیوتیک استفاده شده است، مطالعه‌ای که کیم و شین با هدف ارزیابی ارتباط بین مصرف مواد غذایی پروبیوتیک و وضعیت افسردگی بر روی ۲۶۱۱۸ نفر از افراد ۱۹

دلایل اختلالات اضطرابی می‌تواند پیچیده و ترکیبی از عوامل ژنتیکی، محیطی و بیماری پزشکی تا یک رفتار آموخته‌شده و حتی ناشی از اعتقادات باشد.

بر اساس مصرف پروبیوتیک‌ها به مقدار ضعیفی می‌توان افسردگی را پیش‌بینی کرد. البته در تبیین ضعیف بودن قدرت پیش‌بینی‌کننده مصرف پروبیوتیک‌ها در افسردگی نیز می‌توان به علل متنوع و گسترده ایجادکننده اختلالات افسردگی در افراد اشاره کرد که از اختلالات شخصیتی و ژنتیکی تا سبک فرهنگ و تربیت خانواده متفاوت است. نتیجه حاصل از آزمون این فرضیه هم‌راستا با یافته‌های



تصویر ۱. سطوح افسردگی بر اساس مصرف پروبیوتیک



تصویر ۲. سطوح اضطراب بر اساس مصرف پروبیوتیک

جدول ۲. خلاصه مدل رگرسیون

رگرسیون	مربع ضریب همبستگی	ضریب تعدیل شده رگرسیون	خطای استاندارد تخمین
۰/۲۳۳	۰/۰۵۴	۰/۴۷	۸/۵۲۱۳۶



جدول ۳. آزمون تحلیل واریانس

تحلیل	مجموع مجزورات	درجه آزادی	میانگین مجزورات	F	سطح معناداری
رگرسیون	۱۱۵۰/۱۹۷	۲	۵۷۵/۰۹۸	۷/۹۲	۰/۰۰۱
باقیمانده	۲۰۰۴۱/۳۵۲	۲۷۶	۷۲/۶۱۴		
کل	۲۱۱۹۱/۵۴۸	۲۷۸			



جدول ۴. ضرایب رگرسیون

متغیرها	ضرایب استاندارد نشده		ضرایب استاندارد شده		سطح معناداری
	B	خطای انحراف استاندارد	ضریب بتا	t	
(مقدار ثابت پیش بینی)	۲۸/۶۴۹	۱/۲۰۰		۲۲/۸۷	۰/۰۰۱
افسردگی	-۱/۱۴۳	۰/۴۷۲	-۰/۱۸۸	-۲/۴۱۹	۰/۰۱۶
اضطراب	-۰/۵۲۷	۰/۶۶۶	-۰/۰۶۱	-۰/۷۹۱	۰/۴۳۰



نتیجه گیری

یافته‌های پژوهش نشان داد رابطه معناداری هرچند ضعیف بین مصرف پروبیوتیک با افسردگی و اضطراب وجود دارد. علی‌رغم معناداری قدرت پیش‌بینی‌کننده بر اساس مصرف پروبیوتیک‌ها برای افسردگی، این موضوع درباره اضطراب معنادار نبود و نمی‌توان بر اساس مصرف پروبیوتیک اضطراب را پیش‌بینی کرد. بنابراین ممکن است مصرف پروبیوتیک‌ها دارای اثرات مفید در ارتباط با افسردگی و اضطراب باشند. پروبیوتیک‌ها گزینه‌ای ایمن و چشم‌انداز رو به رشدی در حوزه مراقبت‌های بهداشتی و سلامت روان فراهم خواهند کرد. مشروط بر اینکه پژوهشگران مطالعات بیشتری را به عمل آورند و مواردی که در این پژوهش به آن‌ها پرداخته نشده است را مورد بررسی قرار دهند تا زمینه گسترش و امکان اجرای اقدامات درمانی کمکی با مصرف پروبیوتیک‌ها فراهم شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

پروتکل پژوهش حاضر را (با کد اخلاق IR.IAU.TMU.

تا ۶۴ ساله با کمک پرسش‌نامه سلامت (PHQ-9) و خودگزارشی بیمار انجام دادند. یافته‌ها حاکی از آن بود که بین مصرف مواد غذایی پروبیوتیک و افسردگی بالینی ارتباط معنی‌داری وجود داشت [۵۵]. پرسش‌نامه‌ها در مطالعه حاضر افسردگی بک و اضطراب بک بود و مقیاس ارزیابی مصرف پروبیوتیک بر اساس فرهنگ و محصولات غذایی حاوی پروبیوتیک و پری‌بیوتیک بود که مصرف رایج‌تری دارند. در مطالعه کیم و شین فقط افسردگی در ارتباط با مصرف پروبیوتیک بررسی شد در حالی که این مطالعه به بررسی اضطراب نیز پرداخت و با وجود کمتر بودن قابل ملاحظه تعداد نمونه نسبت به مطالعه کیم و شین، به وجود رابطه بین متغیرها دست یافت.

پیشنهاد می‌شود مطالعه با حجم نمونه بیشتر و به صورت کارآزمایی بالینی انجام شود تا ادبیات یکپارچه و منسجم‌تری در خصوص پیشنهاد مصرف پروبیوتیک‌ها فراهم آورد. یکی از محدودیت‌های جدی وجود تحقیقات محدود و ناکافی در ایران بود. در مجموع در تعمیم شیوع افسردگی و اضطراب به کل جامعه احتیاط شده. به طوری که برای تعمیم نتایج نیازمند انجام مطالعات با حجم نمونه معرف هستیم.



REC.1399.245) کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران تأیید کرده است. بعد از کسب رضایت آگاهانه از شرکت کنندگان به اجرای پژوهش پرداخته شد و همچنین بر محرمانه نگه داشتن پاسخ‌های ایشان تأکید شد.

حامی مالی

مقاله حاضر مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد نویسنده اول در گروه روان‌شناسی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان به طور برابر در طراحی، اجرا و نگارش همه بخش‌های پژوهش حاضر مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند پژوهش حاضر هیچ‌گونه تعارض منافی ندارد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از دکتر صدیقه حیدری و دکتر پری‌ناز پرهیزگار برای کمک‌هایشان تشکر می‌کنند.

References

- [1] Frank MG, Fonken LK, Dolzani SD, Annis JL, Siebler PH, Schmidt D, et al. Immunization with *Mycobacterium vaccae* induces an anti-inflammatory milieu in the CNS: Attenuation of stress-induced microglial priming, alarmins and anxiety-like behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018; 73:352-63. [DOI:10.1016/j.bbi.2018.05.020] [PMID] [PMCID]
- [2] Whitbourne SK, Halgin R. *Abnormal psychology: Clinical perspectives on psychological disorders with DSM-5 update*. New York City: McGraw-Hill Education; 2013. <https://books.google.com/books?id=Ci4ngEACAAJ&dq=Abnormal+psychology:+Clinical+perspectives+on+psychological+disorders+with+DSM-5+update&hl=>
- [3] Shiralinia K, Cheldavi R, Amanelahi A. [The effectiveness of compassion-focused psychotherapy on depression and anxiety of divorced women (Persian)]. *Journal of Clinical Psychology*. 2018; 10(1):9-20. https://jcp.semnan.ac.ir/article_3023_en.html
- [4] Zorn JV, Schür RR, Boks MP, Kahn RS, Joëls M, Vinkers CH. Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2017; 77:25-36. [DOI:10.1016/j.psyneuen.2016.11.036] [PMID]
- [5] Wray NR, Ripke S, Mattheisen M, Trzaskowski M, Byrne EM, Abdellaoui A, et al. Genome-wide association analyses identify 44 risk variants and refine the genetic architecture of major depression. *Nature Genetics*. 2018; 50(5):668-81. [DOI:10.1038/s41588-018-0090-3] [PMID] [PMCID]
- [6] Akbari M, Roshan Chesli R. [Comorbidity of depression and anxiety disorders: The emergence of transdiagnostic cognitive-behavioral therapy (Persian)]. *Clinical Psychology and Personality*. 2020; 15(1):215-38. http://cpap.shahed.ac.ir/article_2811.html?lang=en
- [7] Kyselova AA, Kravtsova ES, Mishchenko DO, Chernishova ER. [The relationship between mindfulness meditation and depression (Ukrainian)]. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018;4(326):304. <https://jmb.com.ua/pdf/5/1/jmbs0-2020-5-1.pdf#page=304>
- [8] Khodadadi B, Anbari KH, Farahani SM. Evaluation of anxiety, stress and depression among students of Lorestan University of Medical Sciences, 2016. *Journal of Research in Medical and Dental Science*. 2018; 6(1):258-94. <http://eprints.lums.ac.ir/id/eprint/1264>
- [9] Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health*. 2013; 34:119-38. [DOI:10.1146/annurev-publhealth-031912-114409] [PMID] [PMCID]
- [10] Ionescu DF, Papakostas GI. Experimental medication treatment approaches for depression. *Translational Psychiatry*. 2017; 7(3):e1068. [DOI:10.1038/tp.2017.33] [PMID] [PMCID]
- [11] Bet PM, Hugtenburg JG, Penninx BW, Hoogendijk WJ. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *European Neuropsychopharmacology*. 2013; 23(11):1443-51. [DOI:10.1016/j.euroneuro.2013.05.001] [PMID]
- [12] Dimatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Archives of Internal Medicine*. 2000; 160(14):2101-2107. [DOI:10.1001/archinte.160.14.2101] [PMID]
- [13] Wallace CJ, Foster JA, Soares CN, Milev RV. The effects of probiotics on symptoms of depression: Protocol for a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Neuropsychobiology*. 2020; 79(1-2):108-116. [DOI:10.1159/000496406] [PMID]
- [14] Neufeld KA, Foster JA. Effects of gut microbiota on the brain: implications for psychiatry. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*. 2009; 34(3):230-1. [PMCID] [PMID]
- [15] Mokhtari S, Jafari SM, Khomeiri M. RETRACTION: The cell wall compound of *Saccharomyces cerevisiae* as a novel wall material for encapsulation of probiotics. *Food Research International*. 2016. Withdrawn Article in Press. [DOI:10.1016/j.foodres.2016.09.026]
- [16] Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017; 14(8):491-502. [DOI:10.1038/nrgastro.2017.75] [PMID]
- [17] Rad AH, Akbarzadeh F, Mehrabany EV. Which are more important: Prebiotics or probiotics? *Nutrition*. 2012; 28(11/12):1196. [DOI:10.1016/j.nut.2012.03.017] [PMID]
- [18] Rahman M, El Werfalli R, Lehmann-Waldau F. Current evidence and use of physical activity in the treatment of mental illness: A literature review. *Dtsch Z Sportmed*. 2017; 68(4):93-100. [DOI:10.5960/dzsm.2017.279]
- [19] Jacka FN, O'Neil A, Opie R, Itsiopoulos C, Cotton S, Mohebbi M, et al. A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Medicine*. 2017; 15(1):1-3. [DOI:10.1186/s12916-017-0791-y] [PMID] [PMCID]
- [20] Cusotto S, Clarke G, Dinan TG, Cryan JF. Psychotropics and the microbiome: a chamber of secrets.... *Psychopharmacology*. 2019; 236(5):1411-32. [DOI:10.1007/s00213-019-5185-8] [PMID] [PMCID]
- [21] Liang S, Wu X, Hu X, Wang T, Jin F. Recognizing depression from the microbiota-gut-brain axis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19(6):1592. [DOI:10.3390/ijms19061592] [PMID] [PMCID]
- [22] Kane L, Kinzel J. The effects of probiotics on mood and emotion. *Journal of the American Academy of PAs*. 2018; 31(5):1-3. [DOI:10.1097/01.JAA.0000532122.07789.f0] [PMID]
- [23] Slykerman RF, Hood F, Wickens K, Thompson JM, Barthow C, Murphy R, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in pregnancy on postpartum symptoms of depression and anxiety: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *EBioMedicine*. 2017; 24:159-65. [DOI:10.1016/j.ebiom.2017.09.013] [PMID] [PMCID]
- [24] Dinan TG, Cryan JF. Brain-gut-microbiota axis and mental health. *Psychosomatic Medicine*. 2017; 79(8):920-926. [DOI:10.1097/PSY.0000000000000519] [PMID]
- [25] Hyland NP, Cryan JF. Microbe-host interactions: Influence of the gut microbiota on the enteric nervous system. *Developmental Biology*. 2016; 417(2):182-7. [DOI:10.1016/j.ydbio.2016.06.027] [PMID]
- [26] Babakhani S, Hosseini F. [Gut microbiota: An effective factor in the Human brain and behavior (Persian)]. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2019; 7(1):106-18. [DOI:10.29252/shefa.7.1.106]
- [27] Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. *Neuropharmacology*. 2017; 112:399-412. [DOI:10.1016/j.neuropharm.2016.07.002] [PMID]
- [28] Park C, Brietzke E, Rosenblat JD, Musial N, Zuckerman H, Raguett RM, et al. Probiotics for the treatment of depressive symptoms: an anti-inflammatory mechanism?. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2018; 73:115-24. [DOI:10.1016/j.bbi.2018.07.006] [PMID]
- [29] Shu HL, Fang J, Xia DM, Wang ZQ, Mi WY, Zhang XL, et al. Correlation of catecholamine content and clinical influencing factors in depression among psoriasis patients: A case-control study. [DOI:10.21203/rs.3.rs-18642/v1]

- [30] Taylor AM, Holscher HD. A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. *Nutritional Neuroscience*. 2020; 23(3):237-250. [DOI:10.1080/1028415X.2018.1493808] [PMID]
- [31] Vaghef-Mehrabany E, Maleki V, Behrooz M, Ranjbar F, Ebrahimi-Mameghani M. [Can psychobiotics “mood” ify gut? An update systematic review of randomized controlled trials in healthy and clinical subjects, on anti-depressant effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics (Persian)]. *Clinical Nutrition*. 2020; 39(5):1395-410. [DOI:10.1016/j.clnu.2019.06.004] [PMID]
- [32] Begtrup LM, de Muckadell OBS, Kjeldsen J, Christensen Rd, Jarbøl DE. Long-term treatment with probiotics in primary care patients with irritable bowel syndrome—a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2013; 48(10):1127-35. [DOI:10.3109/00365521.2013.825314] [PMID]
- [33] Khandaker G, Stochl J, Zammit S, Goodyer I, Lewis G, Jones P. Childhood inflammatory markers and intelligence as predictors of subsequent persistent depressive symptoms: A longitudinal cohort study. *Psychological Medicine*. 2018; 48(9):1514-22. [DOI:10.1017/S0033291717003038] [PMID] [PMCID]
- [34] Costello AB, Osborne J. Best practices in exploratory factor analysis: Four recommendations for getting the most from your analysis. *Practical Assessment, Research, and Evaluation*. 2005; 10(1):7. <https://scholarworks.umass.edu/pare/vol10/iss1/7/>
- [35] Beck AT, Clark DA. Anxiety and depression: An information processing perspective. *Anxiety Research*. 1988; 1(1):23-36. [DOI:10.1080/10615808808248218]
- [36] Azkosh M. Application of psychological tests and clinical diagnosis. Tehran: Ravan Publication; 2008.
- [37] Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1988; 56(6):893. [DOI:10.1037/0022-006X.56.6.893] [PMID]
- [38] Hosseini N, Razave V, Hosseini Fard SM, & Hassan Nazhad B. [The study of schema therapy effect on women with major depression to relapse (Persian)]. *Woman & Study of Family*, 2011; 3(12):49-64. <https://www.sid.ir/en/Journal/ViewPaper.aspx?ID=338619>
- [39] Kaviani H, Mosavi AS. Psychometric properties of the Beck Anxiety Inventory in Iranian population's age and sex groups. *Tehran University Medical Journal*. 2009; 66(2):126-40. https://www.researchgate.net/publication/284687612_Psychometric_properties_of_the_Persian_version_of_Beck_Anxiety_Inventory_BAI
- [40] Parhizgar N, Azadyekta M, Parhizgar P. Validity and reliability assessments of a 16-item food frequency questionnaire as a probiotic and prebiotic consumption scale in people aged 20 to 40 years in Tehran. *Nutrition and Food Sciences Research*. 2021; 8(2):35-42. [DOI:10.52547/nfsr.8.2.35]
- [41] Ghasemnegad SM, Barchordary M. [Frequency of anxiety and its relation with depression and other individual characteristics in nursing students (Persian)]. *Journal of Holistic Nursing and Midwifery*. 2012; 22(2). <http://hnmj.gums.ac.ir/article-1-159-en.html>
- [42] Farzaneh S, Tafvizi F. [The effect of probiotics on signaling pathways of genes involved in depression (Persian)]. *Tehran University Medical Journal TUMS Publications*. 2018; 76(3):155-61. https://tumj.tums.ac.ir/browse.php?a_id=8828&sid=1&slc_lang=en
- [43] Kazemi A, Noorbala AA, Azam K, Eskandari MH, Djafarian K. [Effect of probiotic and prebiotic vs placebo on psychological outcomes in patients with major depressive disorder: A randomized clinical trial (Persian)]. *Clinical Nutrition*. 2019; 38(2):522-528. [DOI:10.1016/j.clnu.2018.04.010] [PMID]
- [44] Mohammadi AA, Jazayeri S, Khosravi-Darani K, Solati Z, Mohammadpour N, Asemi Z, et al. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic–pituitary–adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. *Nutritional Neuroscience*. 2016; 19(9):387-95. [DOI:10.1179/1476830515Y.0000000023] [PMID]
- [45] Pirbaglou M, Katz J, de Souza RJ, Stearns JC, Motamed M, Ritvo P. Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: A systematic review of randomized controlled trials. *Nutrition Research*. 2016; 36(9):889-98. [DOI:10.1016/j.nutres.2016.06.009] [PMID]
- [46] Vitellio P, Chira A, De Angelis M, Dumitrascu DL, Portincasa P. Probiotics in psychosocial stress and anxiety. A systematic review. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*. 2020; 29(1):77-83. [DOI:10.15403/jgld-352] [PMID]
- [47] Ait-Belgnaoui A, Colom A, Braniste V, Ramalho L, Marrot A, Cartier C, et al. Probiotic gut effect prevents the chronic psychological stress-induced brain activity abnormality in mice. *Neurogastroenterology & Motility*. 2014; 26(4):510-20. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nmo.12295>
- [48] Liu B, He Y, Wang MI, Liu J, Ju Y, Zhang Y, et al. Efficacy of probiotics on anxiety—a meta-analysis of randomized controlled trials. *Depression and Anxiety*. 2018; 35(10):935-45. [DOI:10.1002/da.22811] [PMID]
- [49] McKean J, Naug H, Nikbakht E, Amiet B, Colson N. Probiotics and sub-clinical psychological symptoms in healthy participants: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2017; 23(4):249-58. [DOI:10.1089/acm.2016.0023] [PMID]
- [50] Ng QX, Peters C, Ho CYX, Lim DY, Yeo WS. A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms. *Journal of Affective Disorders*. 2018; 228:13-9. [DOI:10.1016/j.jad.2017.11.063] [PMID]
- [51] Chao L, Liu C, Sutthawongwadee S, Li Y, Lv W, Chen W, et al. Effects of probiotics on depressive or anxiety variables in healthy participants under stress conditions or with a depressive or anxiety diagnosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Neurology*. 2020; 11:421. [DOI:10.3389/fneur.2020.00421] [PMID] [PMCID]
- [52] Heiss CN, Olofsson LE. The role of the gut microbiota in development, function and disorders of the central nervous system and the enteric nervous system. *Journal of Neuroendocrinology*. 2019; 31(5):e12684. [DOI:10.1111/jne.12684] [PMID]
- [53] Taheri S, Khomeiri M. [Psychobiotics and brain-gut microbiota axis (Persian)]. *Iranian Journal of Medical Microbiology*. 2019; 13(1):1-13. [DOI:10.30699/ijmm.13.1.1]
- [54] Pinto-Sanchez MI, Hall GB, Ghajar K, Nardelli A, Bolino C, Lau JT, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity: A pilot study in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2017; 153(2):448-59. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508517355579>
- [55] Kim CS, Shin DM. Probiotic food consumption is associated with lower severity and prevalence of depression: A nationwide cross-sectional study. *Nutrition*. 2019; 63:169-74. [DOI:10.1016/j.nut.2019.02.007] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank