

Mevcut Postbiyotik Sınıfları ve Sağlık Etkileşimleri

Current Classes of Postbiotics and Their Health Interactions

Adalet Dışhan¹, Zafer Gönülalan¹, Dođukan Dokuzcu²

Geliş tarihi/Received: 24.08.2021 • Kabul tarihi/Accepted: 10.03.2022

ÖZET

Postbiyotikler; probiyotik veya fermentatif bakterileri lizatlarından salınan deoksiribonükleik asit, ribonükleik asit, hücre duvarları bileşenleri, sitoplazmik bileşenler, kısa zincirli yağ asitleri, enzimler, antimikrobiyal peptitler, polisakkaritler ve organik asitler içeren çözünür komponentler ve canlı bakterilerin fermantasyon sırasında matris salıgıladığı biyoaktif bileşenlerdir. Canlı probiyotik bakteri tüketimine ilişkin endişeler vaka raporlarında, klinik çalışmalarda ve deneysel modellerde tanımlanmış olup probiyotiklerin tüketimiyle ilgili güvenilirlik sorunları tartışma konusudur. Postbiyotikler canlı mikroorganizmalar içermediği için, tüketimleriyle ilişkili risklerin en az düzeyde olduğu kabul edilmektedir. Postbiyotikler, klinik, teknolojik ve ekonomik yönden ilgili sorunların üstesinden gelmek amacıyla, probiyotiklerin alternatifi olarak tanıtılmış olsa da daha fazla terapötik müdahalenin araştırılması esastır. Yeni postbiyotik sınıflarının keşfi, güvenli dozları, etki mekanizmaları ve bileşenlerin kimyasal yapılarına ulaşmak için metabolik ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu derlemede, güncel kaynaklar ışığında mevcut postbiyotik sınıflara ait komponentlerin sağlık üzerindeki etkileri ve probiyotiklere alternatif yönlerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Postbiyotik, probiyotik, bakteriyel lizat, metabolit, sağlık

ABSTRACT

Postbiotics are defined as soluble components containing deoxyribonucleic acid, ribonucleic acid, cell wall components, cytoplasmic components, short chain fatty acids, enzymes, antimicrobial peptides, polysaccharides, and organic acids released from the lysates of probiotic or fermentative bacteria, and bioactive components secreted by living bacteria into the matrix during fermentation. Concerns over the consumption of live probiotic bacteria have been identified in case reports, clinical studies, and experimental models. This has led to discussion of the safety issues associated with the consumption of probiotics. Since postbiotics do not contain live microorganisms, the risks associated with their intake are considered to be minimal. Although postbiotics have been introduced as an alternative to probiotics in order to overcome clinical, technological and economic problems, more therapeutic approaches are required. Metabolic and clinical studies should be conducted to discover new classes of postbiotics, to figure out their safe dosages and mechanisms of action in the host. This review aimed to discuss the health effects of the components of current postbiotic classes and their alternative aspects to probiotics in the light of current literatures.

Keywords: Postbiotic, probiotic, bacterial lysate, metabolite, health

1. **İletişim/Correspondence:** Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
E-posta: adaletdishan38@gmail.com • <https://orcid.org/0000-0001-8097-1648>

2. Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0002-3935-6296>

3. Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0003-2868-9201>

GİRİŞ

“Biyotik” terimi, bağırsak mikrobiyotasını konakçı sağlığı için elverişli bir duruma getirmek amacıyla kullanılabilen beslenme stratejilerini ifade etmektedir. Prebiyotikler, probiyotikler ve sinbiyotikler, bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini ve aktivitesini düzenlemekte ve bağışık yanıtı doğrudan etkilemektedir (1). Hücre bileşenlerinin ve probiyotiklerin biyoaktif metabolitlerinin kullanımına ilişkin olarak, ‘paraprobioyotikler’, ‘hayalet probiyotikler’, ‘inaktive edilmiş probiyotikler’, ‘hücre fragmanları’, ‘cansız mikrobiyal hücreler’, ‘metabiyotikler’, ‘biyojenikler’ terimleri önerilmiştir. ‘Paraprobioyotik’ terimi, Eski Yunancadan ‘yan yana’ veya ‘atipik’ olarak çevrilen ‘para’ öneki ile probiyotiklerin klasik tanımına benzerliği ve farklılığı gösterebilmektedir. Postbiyotik kavramının, paraprobioyotikleri kapsayacak şekilde, ‘canlı olmayan hücreler dâhil olmak üzere mikrobiyota tarafından üretilen ve yeterli miktarda uygulandıklarında tüketici sağlığı ve refahını destekleyen bileşikler’ olarak genişletmesi önerilmiştir (2). Paraprobioyotik ve postbiyotik terimleri son zamanlarda ortaya çıkmış olup bilimi, besin mikrobiyolojisi, insan ve hayvan sağlığı ve beslenmesi dâhil olmak üzere çeşitli disiplinlerce benimsenmiştir. Biyotiklerin en yeni üyesi postbiyotikler arasında mikrobiyal cansız hücreler, hücre bileşenleri ve metabolitler bulunmaktadır (1). Genel olarak, postbiyotikler; probiyotik veya fermentatif bakterileri lizatlarından salınan deoksiribonükleik asit, ribonükleik asit, hücre duvarları, sitoplazmik bileşenler, Stabakası proteinleri gibi hücre yüzeyi bileşenleri, kısa zincirli yağ asitleri (short-chain fatty acids, SCFA), enzimler, peptitler, bakteriyosinler, teikoik asitler, peptidoglikan türevi muropeptitler, polisakkaritler ve organik asitler içeren çözünür hücre bileşenleri ve metabolik yan ürünlerin karışımı veya canlı bakterilerin fermantasyon sırasında matris salınladığı biyoaktif bileşenlerdir (1,3).

Canlı probiyotik bakteri tüketimine ilişkin endişeler vaka raporlarında, klinik çalışmalarda ve deneysel modellerde tanımlanmıştır (4). Probiyotik suşlar

tarafından salgılanan ve bakteri içermeyen metabolitler olan postbiyotikler, daha güvenli bir strateji olarak önerilmiştir (5). Bu derlemede, güncel kaynaklar ışığında mevcut postbiyotik sınıflara ait bileşenlerin sağlık üzerindeki etkileri ve probiyotiklere alternatif yönlerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Probiyotiklere Alternatif Olarak ‘Postbiyotikler’

Klinik, teknolojik ve ekonomik sorunların üstesinden gelmek amacıyla mikrobiyal biyomoleküller, probiyotiklerin alternatifi olarak tanıtılmış ve probiyotik bakteri metabolitlerinin ve hücre bileşenlerinin, probiyotiklere göre üstünlükleri açıklığa kavuşturulmuştur (6). Bağırsak mikrobiyotasının sağlığı uyarıcı etkileri, canlı hücrelerin benzer veya farklı metabolik yollarla taklit etme potansiyeline sahip cansız yan ürünleri ile ilişkilidir (7). Probiyotik lizatlar ve hücresiz süpernatantlar, biyokoruyucu ve antimikotoksijenik gibi fonksiyonel özellikleri barındırmakta olup canlı probiyotikleri tüketmenin gerekli olmadığı vurgulanmaktadır. Probiyotiklerin gastrointestinal hastalıklarda sağlığı geliştiren etkileri ortaya konulsa da postbiyotikler özellikle bebeklerde ve çocuklarda gastrointestinal bozuklukları önleme ve tedavi stratejilerinde daha az yan etkilere sahiptir (6).

Postbiyotikler, başlıca bağırsak translokasyonu veya lokal inflamasyon riski oluşturmaması olmak üzere özellikle pediatrik uygulamalarda önem arz etmektedir (8,9). Postbiyotikler, bağırsak mikrobiyotasının bağırsak ve hedef organlar arasındaki iletişimeksenleri aracılığıyla hem lokal hem de belirli bir mesafeden hareket etmesine izin veren yolun parçasıdır (10). Şiddetli enterit tablosu olan hastalarda probiyotik kullanımının yangıyı şiddetlendirebileceği hipotezi öne sürülmektedir. Bağırsak ekosistemi tehlikeye girdiğinde, zararsız bakteri türleri inflamatuvar yanıtı tetikleyebilmektedir. Yeni doğanlar gibi hassas popülasyonlarda postbiyotik kullanımları, mikrobiyotanın gelişimi için en iyi çözüm gibi

görülmektedir(8). Probiyotikler, bağırsak lümeninden kan dolaşımına geçerek sistemik enfeksiyonları tetikleyebilmektedir. Öte yandan, postbiyotikler uygun şekilde metabolize edilme, yüksek stabilite özelliği gösterme, kolay taşınma ve çeşitli doku ve organlarla önemli sinyalleşme potansiyeline sahiptir (3,9). Bazı probiyotik mikrobiyal suşlarda virülans faktörlerinin varlığı, bağırsak mikrobiyotasının standart kolonizasyonunu önleyebilen çeşitli modelleri, özellikle yenidoğanlarda, uzun süreli klinik çalışmaların olmamasından dolayı olumsuz bir bakış söz konusudur. Bu nedenle postbiyotikler, canlı probiyotikler için uygun ikameler olarak kabul edilmektedir (5).

Doğrudan postbiyotik metabolitlerin alınmasında, bileşiklerin ince bağırsaklara ulaşmasıyla sağlık üzerine olumlu etkiler ortaya çıkmaktadır. Antimikrobiyal peptitlerin patojenler üzerine inhibitör etkisi, SCFA'ların bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, zayıf asidik bileşiklerin optimal bağırsak asit/baz dengesini oluşturması, SCFA bütiratın epitel hücre metabolizmasında birincil enerji kaynağı olması, bazı laktik asit bakterileri tarafından üretilen glutatyonun güçlü antioksidan, detoksifikasyon ve bağışıklık sistemini güçlendirici etkilere sahip olması, anti-inflamatuar aktiviteler, postbiyotiklerin bilinen sağlıktetiklerinden bir kısmını oluşturur. Postbiyotikler gıda endüstrisinde beş yıla kadar uzun raf ömrü, non-toksik etkileri, kolay taşınması, düşük maliyetle elde edilmesi, bilinen kimyasal bileşimi, güvenli kullanım ve muhafaza kolaylığı, geniş pH ve sıcaklık aralığında stabilite ve geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite gibi eşsiz özellikleri nedeniyle probiyotiklerden üstün olarak kabul edilmektedir ve gıdanın bozulmasını önlemek için değerli bir antimikrobiyal bileşiktir (6). Antimikrobiyal etkileri göz önüne alındığında, antibiyotiklere karşı da umut verici bir alternatif olup antimikrobiyal rolü, postbiyotiklerin türü, konsantrasyonu ve besin matrisinin özelliklerine bağlıdır. Canlı probiyotiklerin doğrudan besin bileşimine maruz bırakılmamasının temel nedeni, gelişimlerini ve hayatta kalmalarını engelleyen farklı matrisler ve ortamlarla uyumsuzluklarıdır.

Postbiyotiklerin kullanımı ile starterler ya da probiyotikler ile gıda arasındaki olumsuz etkileşimler önlenmektedir. Böylece, canlı mikroorganizma yerine postbiyotiklerin kullanılması ile geniş spektrumlu antimikrobiyal aktiviteler, organik asitler ve diğer metabolitler arasındaki sinerjik etkileşimlerden ve postbiyotik karışımının yüksek ısı stabilitesinden tam olarak yararlanmak mümkündür (3). Probiyotiklerin muhafazası ve depolanması için yüksek maliyet nedeniyle, canlı olmayan formlarını kullanmak iyi bir çözüm olabilmektedir (11).

Mikrobiyal Postbiyotik Kaynakları

Hücresiz Süpernatant

Hücresiz süpernatant (Cell Free Supernatant; CFS), bakteriyel kültürlerden inkübasyon periyodu sonrasında, kültür ortamının santrifüjlenerek pelletin uzaklaştırılıp süpernatantın filtre edilmesiyle elde edilmektedir (7). Enzimler, proteinler, SCFA, vitaminler, yüzey aktif maddeler, amino asitler, peptitler, organik asitler, CFS'ye salgılanan metabolik ürünlerin kompleksidir. Genellikle düşük moleküler ağırlıklı hidrojen peroksit, reuterin, organik asitler, karbondioksit, diasetilen, yüksek moleküler ağırlıklı bakteriyosinler, bakteriyosin benzeri bileşiklerinin bir konsorsiyumudur. *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus casei* 431 ve *Lactobacillus acidophilus* LA5 kaynaklı CFS'nin, SCFA, organik asitler, hidrokarbonlar, fenol, amino asitler, benzoik asitler, alkol, şekerler, peptitler gibi metabolik yan ürünleri içermiş ve *Listeria monocytogenes*'a karşı antimikrobiyal ve antibiyofilm özellik göstermiştir. İnsan sütü orijinli *Lactobacillus rhamnosus* SHA111, SHA112 ve SHA113 CFS'sinin, 1,1-difenil-2-pikrilhidrazil serbest radikallerine, süperoksit anyon ve hidroksil radikallerine karşı antioksidan aktivite ve serviks kanseri hücreleri üzerinde antikarsinogenik aktivite göstermiştir (12). Laktik asit bakterileri (LAB) CFS'si, patojenlerin biyotik ve abiyotik yüzeylere yapışmasını ve biyofilm oluşumunu azaltan biyosıvı görevi göstermektedir. *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus helveticus*,

Propionibacterium acidilactici ve *Enterococcus faecium*'un nötralize edilmiş CFS'sinin *Staphylococcus aureus* CMCC26003 ve *E. coli* CVCC230'un biyofilm oluşturma kabiliyetini azaltmıştır (13). Hücresiz süpernatantın antibakteriyel ve biyofilm engelleyici olarak uygulanması, gıda kaynaklı patojenlerin kontrolü için alternatif bir metottur. *Saccharomyces cerevisiae* ve *Saccharomyces boulardii* CFS'si irritabl bağırsak peristaltizmi durumunu tersine çevirmiştir. *S. boulardii* süpernatantları bakteriyel CFS'lere benzer şekilde antiinflamatuvar ve antioksidan ativitesi, yara iyileşmesi, bağırsak bariyerinin yenilenmesi gibi işlevler göstermektedir (14).

Hücre Duvarı Komponentleri

Bakteriyel hücre duvarının birçok bileşeni, immünojenik olup spesifik bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmaktadır. Lipoteikoik asit, gram pozitif bakterilerin hücre duvarlarında bulunarak hücre dışına salınabilmekte ve sitokinlerin üretimini indüklemektedir (7).

Probiyotik hücre yüzeyi proteinleri arasında S tabakası, mukus bağlayıcı, fibronektin bağlayıcı, sortaz ilişkili bağlayıcı ve kolajen bağlayıcı proteinleri bulunmaktadır (9). Bakteri yüzeyindeki karmaşık protein seti (proteosurfaceome), bakteri ve konakçı arasındaki dinamik iletişimde doğrudan temel öge olarak yer almakta ve konakçı ile potansiyel etkileşim sırasında ilk temas hattını oluşturmaktadır. *Lactobacillus kefir*'nin S tabakası proteininin, klostridial toksinlerin vero hücreleri üzerindeki hasarı azalttığı ve S tabaka ile toksinler arasında doğrudan etkileşimi olduğu tespit edilmiştir (15). *Lactobacillus johnsonii* F0421 kaynaklı S tabaka proteinleri, *Shigella sonnei*'nin HT-29 hücrelerine yapışmasını önlemede etkili olduğu tespit edilen bir çalışmada, *L. johnsonii* F0421'in, gıda endüstrisinde kullanım için potansiyel yeni ve etkili bir probiyotik olarak hizmet edebileceği vurgulanmıştır (16). *L. plantarum*'un mukus bağlayıcı proteinleri, *E. coli*'nin gastrik müsin ve HT-29 hücre hattına yapışmasını engellemiştir. *L. plantarum*'un

mukus bağlayıcı proteini Mubs5s6'nın insanlarda enterotoksijenik *E. coli* kaynaklı ishalin kontrol edilebileceği vurgulanmıştır (17).

Ekzopolisakkaritler

Ekzopolisakkarit (EPS) üretimi, mikroorganizmalar tarafından gelişimleri sırasında sentezlenen veya salgılanan hücre dışı metabolitlerdir. EPS'ler, homopolisakkaritler veya glikoz, galaktoz, fruktoz ve ramnoz bileşenlerinin iki veya fazlasını içeren şekerlerin tekrarlı birimlerini ihtiva eden heterobiyopolimerdir. Fermente sütlerin viskozitesini ve ağızda bıraktıkları hissi iyileştirdikleri ve yağ ikame maddeleri olarak hareket ettikleri için teknolojik uygulamalarda ilgi çekmektedir. Bakteriyel kurumanın önlenmesi, çevresel streslerden korunma, yapışma, patogenez dâhil olmak üzere çok çeşitli biyolojik işlevlerde rol oynamaktadır (9,18).

Sağlıklı bebek dışkısından izole edilen, EPS üreten *E. faecium* WEFA23 antioksidan aktivite ve *L. monocytogenes* CMCC54007'nin HT-29 hücrelerine yapışmasında güçlü inhibisyon göstermiştir (19). Deve sütünden izole edilen *L. plantarum* C70'in EPS'sinin kolon kanseri ve meme kanseri hatlarında antioksidan ve sitotoksik aktiviteler göstermiştir (20). Kimchi orijinli EPS üretme özelliği olan *L. plantarum* LRCC5310, rota virüsü kaynaklı diyareye karşı in vitro antiviral aktivite ve inflamatuvar yanıtı düzenleme rollerinin olduğu vurgulanmıştır (21). β -glukanlar, laktobasillerin bağırsak epiteline tutunmasını kolaylaştırarak probiyotiklerin etkinliği üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir (7).

Kısa Zincirli Yağ Asitleri

Fermantasyon sırasında bakteriler, besinlerdeki karbonhidratları ve posayı metabolize ederek SCFA olarak adlandırılan bir postbiyotik metabolit sınıfına dönüştürmektedir. Hafif asidik bu bileşikler, besini koruyarak patojenlerin gelişimini baskılamaktadır. Benzer süreç insan bağırsağında gerçekleşmektedir. Bakteriler diyet posasını fermente ederek patojenleri

baskılayan zayıf asidik bileşikler üretmektedir. Selüloz, ksilanlar ve dirençli nişasta dâhil sindirilemeyen karbonhidratlar, anaerobik bakteriler tarafından fermente edilmektedir. Feçeste en çok bulunan SCFA'lar asetat, propiyonat ve bütirat ve yeterli miktarlarda mevcut olduklarında konağın sağlığı için gereklidir (18,22).

Dört probiyotik bakteri suşunun de novo SCFA üretme potansiyelleri in vitro değerlendirilmiştir. *L. rhamnosus* GG'in önemli miktarda propiyonat; *Bifidobacterium longum* SP 07/3 ve *B. Bifidobacterium bifidum* MF 20/5'un, asetat üretebildiği bildirilmiştir. *B. longum* SP 07/3, *B. bifidum* MF 20/5 ve *L. gasseri* PA 16/8'nin önemli miktarda propiyonat ürettiği belirlenmiştir (22). Bütirat, kolonik epitel hücrelerinin proliferasyonunu ve bariyer fonksiyonunu etkileyen, DNA hasarını azaltan başlıca enerji kaynağıdır (18). Bütirat üreten *Roseburia intestinalis* ile bağırsak kolonizasyonunun, farelerde atherogenezi inhibe ettiği, serum ve aorttaki endotoksemide ve inflamatuvar belirteçlerde azalma olduğu kaydedilmiştir (23). Asetat içeriği yüksek bir diyet, fare modelinde enterohemorajik *E. coli* O157:H7 enfeksiyonuna direnci önemli ölçüde artırmıştır. Bu durum, asetatın bağırsak bariyeri üzerindeki sızdırmazlık özelliklerinin bir sonucu olup toksinlerin kan dolaşımına girmesini önlemektedir (24). Salamda posanın varlığının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi ile ilgili bir çalışmada sitrus ve arabinogalaktanın *Escherichia* spp. sayısında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir. Kürlmeden önce formülasyona posa eklenmesi önerilmiştir. Antropometrik ölçümlerde veya kan biyokimyasında hiçbir değişiklik gözlenmezken, inflamatuvar belirteçler olan tümör nekroz faktörü- α ve C-reaktif proteinde azalma; plazmatik antioksidan kapasitesinde ve bütirat üretiminde artış gözlemlenmiştir (25).

Bakteriyosinler

Bakteriyosinler, fermente besinler yoluyla alınan doğal antimikrobiyal ve biyokoruyuculardır.

Bağırsak mikrobiyotasını düzenleme yeteneklerinden dolayı sağlık modülatörleri olarak güvenilirlik kazanmışlardır. Bakteriyosinler, nitelikli güvenlik karinesi (Qualified Presumption of Safety; QPS) veya genel olarak güvenli olarak kabul edilen (Generally Recognised as Safe; GRAS) organizmalar tarafından üretilmektedir (9). LAB bakteriyosinleri dört kategoride incelenmektedir. Birinci sınıf bakteriyosinler, moleküler ağırlığı 5 kDa'dan az ve membran aktif peptit olan lantibiyotiklerdir. İkinci sınıf bakteriyosinler moleküler ağırlığı 10 kDa'dan az lantionin olmayan, modifikasyonu az veya hiç olmayan polipeptitlerden oluşmaktadır. Üçüncü sınıf bakteriyosinler, 30 kDa'dan büyük moleküler ağırlıklı termolabil peptidlerdir. Dördüncü sınıf bakteriyosinler, karbonhidrat ve lipidler gibi makromolekül hidrofobik yapılar tarafından oluşturulan kompleks bakteriyosinlerdir (26).

E. coli Nissle 1917 antimikrobiyal peptitleri, hindi sindirim sisteminden izole edilen *Salmonella enterica*'nın hücre duvarı yapısına zarar vererek patojenin gelişimini baskılamıştır (27). *Enterococcus hirae* LD3'ten elde edilen Enterocin LD3'ün patojenlerde hücre zarı bütünlüğünün bozulmasına neden olmuştur (28). *Enterococcus faecalis* TG2'nin ürettiği bakteriyosin CHQS'in *Listeria ivanovii* DSMZ 20750T'ye etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, patojenin bakteriyosine aşırı derecede duyarlı olduğunu ve bakteriyosinin yüksek aktivitesinin gelecekteki uygulamalar için potansiyel bir değer sunabileceği gösterilmiştir (29).

Enzimler

Probiyotikler, lipazlar, esterazlar ve amilazlar gibi enzimlerin üretimiyle çeşitli metabolik aktiviteler gerçekleştirmektedir (18). Buğdayın fermantasyonuyla, antihipertansif anjiyotensin I dönüştürücü enzim (ACE)-inhibitör peptitler, α -aminobütirik asit ve antioksidan peptitler sağlanmaktadır (30). *B. longum* spp. *infantis* ve *Bifidobacterium pseudocatenulatum*'dan saflaştırılmış

fitazların, tahıl karışımlarındaki fitat içeriğini azalttığı ve çinkonun çözünürlüğü ile miyo-inositol trifosfat seviyelerinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir (31).

Probiyotikler, laktozu glikoz ve galaktoza dönüştüren enzim olan laktazı üretmekte ve şekerleri SCFA'ya dönüştürmektedir. Probiyotik suşların hidrolitik kapasitesi sayesinde yoğurttaki laktoz miktarı azalmaktadır. Laktaz enziminden yoksun insanlarda laktoza karşı intolerans gelişmektedir. Bazı LAB türleri, β -galaktosidaz enzimleri aracılığıyla laktoz intoleransını azaltmaktadır. Katalaz, peroksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzimler, reaktif oksijen türlerine karşı mücadele etmektedir. *L. plantarum* postbiyotiklerinin antioksidan özellikleri, serumdaki artan glutatyon peroksidaz konsantrasyonu sayesinde gözlemlenmiştir (32). Artan katalaz aktivitesine sahip *Lactobacillus* spp. suşları, fare enflamatuar barsak hastalığı modelinde, aynı bakterinin peroksit dismutaz üreten suşlarından daha etkili olduğu belirtilmiştir. *Lactobacillus* spp. suşlarının anti-inflamatuar aktivitesinin, her suşun antioksidatif enzim ekspresyon profiline bağlı olduğunu ortaya konulmuştur (7).

Bakteriyel Lizatlar

Bakteri lizatları ile terapötik yaklaşımlar, liyofilize ekstraktların uygulanmasına odaklanmaktadır. Liyofilizatlar, kimyasal veya mekanik parçalama yoluyla tek suştan veya çeşitli türlerden elde edilmektedir. Hücrelerin mekanik parçalanması sırasında proteinlerin denatürasyonu meydana gelmediği için mekanik lizinin daha fazla immünojenik lizat bileşenleri sağladığı düşünülmektedir (33). Canlı bakteri uygulanmasının aksine, bakteri lizatları kolonizasyon paternlerinin doğrudan modifikasyonu yoluyla hareket etmediği düşünülmektedir. Klinik çalışmalar ve hayvan deneyleri, immunoglobulin A (IgA) seviyelerindeki artışların bakteri lizatlarının en önemli immünomodülatör aktivitesi olduğunu göstermiştir (34). Potansiyel probiyotik *S. cerevisiae* IFST 062013 lizatının, mayanın kendisinden daha

iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirilmiştir (35). İrritabl bağırsak sendromunununa sahip bireyler *E. coli* DSM 17252 ve *Enterococcus faecalis* DSM 16440 lizatlarıyla tedavi edildiğinde, hastaların tipik semptomları azalmıştır (36). Lizat preparatları yaygın olarak tıp alanında kullanılmakla birlikte henüz gıda sanayiinde kullanımına rastlanılmamıştır. Fonksiyonel besinlerin üretimi için bakteriyel lizatlar umut vaadedici olarak görülmekle birlikte, suş özelliklerine ve hücre parçalama yöntemine bağlı olan etkinin ve özgüllüğün üzerinde fazla sayıda bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Vitaminler

Vitamin üretimi, probiyotikler ve gastrointestinal mikrobiyotayla ilişkili bir dizi fonksiyonel özellikten birisidir. LAB'ın folat (B_9), kobalamin (B_{12}), menakinon (K_2), riboflavin (B_2) ve tiamin (B_1) gibi vitaminler ürettiği bilinmektedir. Bu kültürlerin fermantasyonda kullanılması, potansiyel olarak mikroorganizmaları bağırsağa ileterek vitaminlerin in vivo sentezinde imkân sağlamaktadır. Fermente süt ürünlerindeki folat düzeyleri fermantasyon sırasında LAB'ın metabolik aktivitesine bağlı olarak, yoğurttaki (>140 $\mu\text{g/L}$) folat konsantrasyonları süte oranla (20-50 $\mu\text{g/L}$) yüksektir (18). *Bifidobacterium adolescentis* DSM 18350, insanlarda folat konsantrasyonlarını artırabilen ilk probiyotik olup 30 gün boyunca günde 5×10^9 kob suş uygulanan gönüllülerde fekal folat konsantrasyonlarında artış gözlemlenmiştir (22). Postbiyotik açısından zengin olan; yoğurt, lahana turşusu, salamura sebzeler ve kombu çayı gibi fermente ürünler, organik asitler, vitaminler ve polifenollerce de zengindir. Sağlıklı bir insanın gastrointestinal kanalından izole edilen *L. rhamnosus* GG; B_1 , B_2 ve B_9 vitaminlerini sentezleyebilmektedir (18). *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HNO19 takviyesi ile gebeler arasında ikinci ve üçüncü trimesterde kan konsantrasyonunda B_6 ve B_{12} vitamininde önemli bir artış gözlemlenmiştir. Böylece fermente ürünlerin mikro besin ögesi eksikliğinin önlenmesindeki önemi vurgulanmıştır (37).

Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit (H_2O_2) genellikle katalaz negatif bakterilerin aerobik kültürlerinde görülmekle birlikte LAB'nin ana metabolitidir. H_2O_2 , hücre zarlarının peroksidasyonu ve bozulması, oksijen tutucuların ve tiyol gruplarının oksidasyonu ve protein sentezinin bozulması yoluyla bakterileri inhibe etmektedir (38). H_2O_2 , enzimler ve nükleik asitler dahil olmak üzere bakteri, küf ve virüslerin hayati bileşenleri ile etkileşime girerek materyalleri dezenfekte edebilmekte ve böylece replikasyonlarını ve enfeksiyonu önleyebilmektedir. İnhibitör bileşiği olarak probiyotik kaynaklı H_2O_2 'in kullanılması, viral enfeksiyonları kontrol etmekte etkilidir. H_2O_2 , sütün laktoperoksidaz-tiyosiyanat-sistemi ile birlikte kullanıldığında patojenler üzerinde bakterisidal etki göstermiştir (39). *Lactobacillus acidophilus*, *L. rhamnosus*, *B. longum* ve *Bifidobacterium infantis*'in H_2O_2 üretimi yoluyla metisilin dirençli *S. aureus*'un gelişimini in vitro baskılamıştır (40). H_2O_2 , bakterilere ve saprofitlere karşı kullanılan antimikrobiyal kimyasallara uygun bir alternatiftir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Postbiyotikler, mikroorganizma tarafından salınan veya metabolik aktivite yoluyla üretilen ve konak üzerinde doğrudan veya dolaylı olarak yararlı etkileri olan yeni bir bileşik kategorisidir. Her ne kadar probiyotikler, bağırsak mikrobiyomunu sağlıklı yönde modüle etmek için kullanılmış olsa da bağışıklığı baskılayan organizmaların varlığı risk oluşturmaktadır. Probiyotiklerin faydalı etkilerine rağmen mikrobiyal translokasyona neden olmaları ve yerleşik bağırsak mikrobiyotasında antibiyotik direnci geliştirme olasılığı nedeniyle kullanımlarıyla ilgili endişeler ortaya çıkmıştır. Postbiyotikler, canlı mikroorganizmalar içermediği için alımlarıyla ilişkili riskler en az düzeydedir. İnsan sağlığı üzerine etkileri olan probiyotiklerin metabolitleri olarak postbiyotikler, anti-inflamatuvar, immünomodülatör, anti-inflamatuvar, obezogenik, antihipertansif, hipokolesterolemik, anti-proliferatif ve antioksidan

aktiviteler gibi fonksiyonları düzenleyen sinyal moleküllerinin ortaya çıkan ürünleri nedeniyle birçok araştırmacının dikkatini çekmiştir. Özellikle, mikrobiyota gelişimi, bağırsak olgunluğu ve çoklu immünomodülatör eylemler üzerindeki olumlu etkileri, yenidoğanlar ve çocuklar için önem arz etmektedir. Postbiyotiklerin biyoaktif bileşikleri, konakçı- yerleşik biota- patojen arayüzünü hedef alarak bağışıklık dengesizliklerini ve inflamasyonu engelleyerek yeni terapötik fırsatlar sağlamaktadır. Bu bağlamda, sağlıklı bağırsak mikrobiyomunu korumak için terapötik müdahalelerin araştırılması esastır. Klinik etkilerinin yanısıra yeni bir strateji olarak postbiyotikler; bozulmayı geciktirmek, raf ömrünü uzatmak, fonksiyonel besinleri teşvik etmek, patojen mikroorganizmaları kontrol etmek gibi amaçlarla teknolojik ve ekonomik yönüyle probiyotiklere potansiyel alternatiflerdir. Postbiyotiklerin verimliliklerini, güvenlik profillerini, önerilen dozajlarını, potansiyel etki mekanizmalarını, pediatrik ve neonatal bozukluklardaki avantajlı etkilerini belirlemek için öncelikle randomize kontrollü çalışmalar olmak üzere daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni postbiyotik türlerin keşfi ve bileşenlerin kimyasal yapılarına ulaşmak amacıyla metabolik ve klinik çalışmaların yürütülmesi, sağlık yararları olan bileşiklerin yelpazesini genişletmeye katkıda bulunacaktır.

Yazarlık katkısı • Author contributions: Çalışmanın tasarımı: AD, ZG; İlgili literatürün taranması: AD; Makale taslağının oluşturulması: AD, ZG, DD; İçerik için eleştirel gözden geçirme: ZG; Yayınlanacak versiyonun son onayı: ZG • **Study design:** AD, ZG; **Literature review:** AD; **Draft preparation:** AD, ZG, DD; **Critical review for content:** ZG; **Final approval of the version to be published:** ZG.

Çıkar çatışması • Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

KAYNAKLAR

1. Wegh CA, Geerlings SY, Knol J, Roeselers G, Belzer C. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *Int J Cell Sci Mol Biol.* 2019;20(19):4673.
2. Taverniti V, Guglielmetti S. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes Nutr.* 2011;6(3):261-13.
3. Moradi M, Kousheh SA, Almasi H, Alizadeh A, Guimarães JT, Yilmaz N, et al. Postbiotics produced by lactic acid bacteria: The next frontier in food safety. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020;19(6):3390-25.
4. Teame T, Wang A, Xie M, Zhang Z, Yang Y, Ding Q, et al. Paraprobiotics and postbiotics of probiotic Lactobacilli, their positive effects on the host and action mechanisms: A review. *Front Nutr.* 2020;7.
5. Mayorgas A, Dotti I, Salas A. Microbial metabolites, postbiotics, and intestinal epithelial function. *Mol Nutr Food Res.* 2021;65(5):2000188.
6. Abbasi A, Rad AH, Ghasempour Z, Sabahi S, Kafil HS, Hasannezhad P, et al. The biological activities of postbiotics in gastrointestinal disorders. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2021;1-22.
7. Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics-a step beyond pre-and probiotics. *Nutrients.* 2020;12(8):2189.
8. Morniroli D, Vizzari G, Consales A, Mosca F, Gianni M. Postbiotic supplementation for children and newborn's health. *Nutrients.* 2021;13(781):1-11.
9. Nataraj BH, Ali SA, Behare PV, Yadav H. Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microb Cell Fact.* 2020;19(1):1-22.
10. Shen G, Wu J, Ye BC, Qi N. Gut microbiota-derived metabolites in the development of diseases. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2021;1-7.
11. Rad AH, Abbasi A, Kafil HS, Ganbarov K. Potential pharmaceutical and food applications of postbiotics: a review. *Curr Pharm Biotechnol.* 2020; 21:1576-11.
12. Rajoka MSR, Zhao H, Mehwish HM, Li N, Lu Y, Lian Z, et al. Anti-tumor potential of cell free culture supernatant of Lactobacillus rhamnosus strains isolated from human breast milk. *Food Res Int.* 2019;123:286-11.
13. Cui X, Shi Y, Gu S, Yan X, Chen H, Ge J. Antibacterial and antibiofilm activity of lactic acid bacteria isolated from traditional artisanal milk cheese from Northeast China against enteropathogenic bacteria. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2018;10(4):601-9.
14. West C, Stanisz AM, Wong A, Kunze WA. Effects of Saccharomyces cerevisiae or boulardii yeasts on acute stress induced intestinal dysmotility. *World J Gastroenterol.* 2016;22(48):10532.
15. Carasi P, Trejo FM, Pérez PE, De Antoni GL, de los Angeles Serradell M. Surface proteins from Lactobacillus kefir antagonize in vitro cytotoxic effect of Clostridium difficile toxins. *Anaerobe.* 2012;18(1):135-7.
16. Zhang Y-C, Zhang L-W, Ma W, Yi H-X, Yang X, Du M, et al. Screening of probiotic lactobacilli for inhibition of Shigella sonnei and the macromolecules involved in inhibition. *Anaerobe.* 2012;18(5):498-5.
17. Singh KS, Kumar S, Mohanty AK, Grover S, Kaushik JK. Mechanistic insights into the host-microbe interaction and pathogen exclusion mediated by the Mucus-binding protein of Lactobacillus plantarum. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-10.
18. Tamime AY, Thomas LV. Probiotic Dairy Products. 2nd ed. United Kingdom: John Wiley & Sons Ltd; 2018. 254-377 p.
19. Jia K, Tao X, Liu Z, Zhan H, He W, Zhang Z, et al. Characterization of novel exopolysaccharide of Enterococcus faecium WEFA23 from infant and demonstration of its in vitro biological properties. *Int J Biol Macromol.* 2019;128:710-7.
20. Ayyash M, Abu-Jdayil B, Itsaranuwat P, Galiwango E, Tamiello-Rosa C, Abdullah H, et al. Characterization, bioactivities, and rheological properties of exopolysaccharide produced by novel probiotic Lactobacillus plantarum C70 isolated from camel milk. *Int J Biol Macromol.* 2020;144:938-8.
21. Liu T, Zhou K, Yin S, Liu S, Zhu Y, Yang Y, et al. Purification and characterization of an exopolysaccharide produced by Lactobacillus plantarum HY isolated from homemade Sichuan Pickle. *Int J Biol Macromol.* 2019;134:516-10.
22. LeBlanc JG, Chain F, Martín R, Bermúdez-Humarán LG, Courau S, Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact.* 2017;16(1):1-10.
23. Kasahara K, Krautkramer KA, Org E, Romano KA, Kerby RL, Vivas EI, et al. Interactions between Roseburia intestinalis and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nat Microbiol.* 2018;3(12):1461-10.
24. Fukuda S, Toh H, Taylor T, Ohno H, Hattori M. Acetate-producing bifidobacteria protect the host for enteropathogenic infection via carbohydrate transporters. *Gut Microbes.* 2012;3:449-6.

25. Pérez-Burillo S, Mehta T, Pastoriza S, Kramer DL, Paliy O, Rufián-Henares JÁ. Potential probiotic salami with dietary fiber modulates antioxidant capacity, short chain fatty acid production and gut microbiota community structure. *LWT*. 2019;105:355-7.
26. ChenXi Z, ZhiFei H, HongJun L. Research of bacteriocins from lactic acid bacteria and their applications in preservation of meat products. *J Ferment Bioeng*. 2017;43(7):271-6.
27. Forkus B, Ritter S, Vlysidis M, Geldart K, Kaznessis YN. Antimicrobial probiotics reduce *Salmonella enterica* in turkey gastrointestinal tracts. *Sci Rep*. 2017;7(1):1-9.
28. Gupta A, Tiwari SK, Natrebov V, Chikindas ML. Biochemical properties and mechanism of action of enterocin LD3 purified from *Enterococcus hirae* LD3. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2016;8(3):161-8.
29. Cao S, Du R, Zhao F, Xiao H, Han Y, Zhou Z. The mode of action of bacteriocin CHQS, a high antibacterial activity bacteriocin produced by *Enterococcus faecalis* TG2. *Food Control*. 2019;96:470-8.
30. Ayyash M, Johnson SK, Liu S-Q, Mesmari N, Dahmani S, Al Dhaheri AS, et al. In vitro investigation of bioactivities of solid-state fermented lupin, quinoa and wheat using *Lactobacillus* spp. *Food Chem X*. 2019;275:50-8.
31. Sanz-Penella JM, Frontela C, Ros G, Martinez C, Monedero V, Haros M. Application of bifidobacterial phytases in infant cereals: effect on phytate contents and mineral dialyzability. *J Agric Food Chem*. 2012;60(47):11787-5.
32. Izuddin WI, Humam AM, Loh TC, Foo HL, Samsudin AA. Dietary postbiotic *Lactobacillus plantarum* improves serum and ruminal antioxidant activity and upregulates hepatic antioxidant enzymes and ruminal barrier function in post-weaning lambs. *Antioxidants*. 2020;9(3):250.
33. Cazzola M, Rogliani P, Curradi G. Bacterial extracts for the prevention of acute exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a point of view. *Respir Med Res*. 2008;102(3):321-6.
34. Pfefferle PI, Prescott SL, Kopp M. Microbial influence on tolerance and opportunities for intervention with prebiotics/probiotics and bacterial lysates. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;131(6):1453-10.
35. Fakruddin M, Hossain MN, Ahmed MM. Antimicrobial and antioxidant activities of *Saccharomyces cerevisiae* IFST062013, a potential probiotic. *BMC Complement Med Ther*. 2017;17(1):1-11.
36. Enck P, Zimmermann K, Menke G, Müller-Lissner S, Martens U, Klosterhalfen S. A mixture of *Escherichia coli* (DSM 17252) and *Enterococcus faecalis* (DSM 16440) for treatment of the irritable bowel syndrome—a randomized controlled trial with primary care physicians. *J Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(10):1103-7.
37. Bardosono S, Wibowo N, Sutanto LB, Irwinda R, Cannan R, Rowan A, et al. Plasma folate, vitamin B6 and B12 in their relationship to the presence of probiotic strain *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* HNO19 (DR10TM) among Indonesian pregnant women in their third semester. *World Nutrition Journal*. 2019;2(2):56-6.
38. Picazo C, Molin M. Impact of Hydrogen Peroxide on Protein Synthesis in Yeast. *Antioxidants*. 2021;10(6):952.
39. Kailasapathy K, Chin J. Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium* spp. *Immunol Cell Biol*. 2000;78(1):80-8.
40. Abbasi A, Hajipour N, Hasannezhad P, Baghbanzadeh A, Aghebati-Maleki L. Potential in vivo delivery routes of postbiotics. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020:1-39.