



## PARAPROBİYOTİKLER, POSTBİYOTİKLER VE SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Esra Uğur<sup>\*</sup>, Atilla Bektaş<sup>2</sup>, Meltem Ulusoy<sup>3</sup>, Zübeyde Öner<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Isparta, Türkiye

<sup>2</sup>Özel Ankara Cerrahi Tıp Merkezi, Gastroenteroloji Bölümü, Öveçler, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Hacettepe Üniversitesi, Biyoloji bölümü, Uygulamalı Biyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş / *Received*: 19.12.2020; Kabul / *Accepted*: 15.03.2021; Online baskı / *Published online*: 22.03.2021

Uğur, E., Bektaş A., Ulusoy, M., Öner, Z. (2021). Paraprobiyotikler, postbiyotikler ve sağlık üzerine etkileri. *GIDA* (2021) 46(2) 428-442 doi: 10.15237/gida. GD20141.

Uğur, E., Bektaş A., Ulusoy, M., Öner, Z. (2021). *Paraprobiotics, postbiotics and their effects on health. GIDA* (2021) 46(2) 428-442 doi: 10.15237/gida. GD20141.

### ÖZ

İnsan gastrointestinal kanalı (GIT), sindirimde, immünolojide ve bazı hastalıkların oluşumunda önemli rol oynayan zengin, karmaşık bir mikrobiyota içerir. Normal şartlar altında, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi karardır. Ancak diyetteki değişiklikler, bazı ilaçların kullanımı ve stres gibi faktörler nedeniyle mikrobiyotanın bileşimi değişebilir. Bağırsak mikrobiyotasını düzenlemek amacıyla yeterli miktarda alındıklarında konağa fayda sağlayan bakteri ve maya gibi canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanan probiyotiklerin, gıda şeklinde ya da gıda takviyesi olarak alınması günümüzde yaygın ve bilinen bir yöntemdir. Son yıllarda, cansız (inaktif) mikroorganizmalar olan paraprobiyotiklerin veya canlı bakterilerden salınan ya da bakteriyel parçalanma sonrasında ortaya çıkan metabolik yan ürünler olan postbiyotiklerin, probiyotikler yerine alternatif olarak kullanımı söz konusudur. Paraprobiyotik ve postbiyotikler uygulandıkları konakçıda tıpkı probiyotikler gibi başta bağırsak sağlığını düzenleme ve immün sistemini güçlendirme gibi birçok sağlık etkileri göstermektedir. Bu çalışmada, probiyotikler yerine kullanılacak ve benzer sağlık etkileri sağlayabilen paraprobiyotikler ve postbiyotikler ile ilgili çalışmalar derlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Paraprobiyotik, postbiyotik, bağırsak sağlığı, bağışıklık sistemi

## PARAPROBIOTICS, POSTBIOTICS AND THEIR EFFECTS ON HEALTH

### ABSTRACT

The human gastrointestinal tract (GIT) contains a rich, complex microbiota that plays an important role in digestion, immunology, and the occurrence of certain diseases. Under normal conditions, the composition of the gut microbiota is stable. However, the composition of the microbiota may change due to changes in diet, use of certain medications and stress. Today, it is a common and known method to take probiotics, which are defined as living microorganisms such as bacteria, yeast, when taken in sufficient quantities to regulate the intestinal microbiota, in the form of food or as a food supplement. In recent years, the use of paraprobiotics, which are non-living (inactive) microorganisms, or postbiotics, which are metabolic by-products released from living bacteria or after bacterial degradation, have started to attract attention as an alternative to probiotics.

\* Yazışmalardan sorumlu yazar / *Corresponding author*

esra.ugr@hotmail.com

GSM: 0538 623 3702

Esra Uğur; ORCID no: 0000-0003-0457-723X

Zübeyde Öner; ORCID no: 0000-0003-2557-0731

Atilla Bektaş; ORCID no: 0000-0001-7775-3770

Meltem Ulusoy ORCID no: 0000-0002-3885-2714

Paraprobiotics and postbiotics demonstrate many health effects such as regulating intestinal health and strengthening the immune system, just like probiotics, in the hosts where they are applied. In this study, studies on paraprobiotics and postbiotics that can be used instead of probiotics and provide similar health effects are reviewed.

**Keywords:** Paraprobiotic, postbiotic, intestinal health, immune system

## GİRİŞ

İnsan vücudundaki gastrointestinal kanalda kolonize olan bakteri, virüs, maya, protozoa gibi mikroorganizmalardan oluşan ve bir organ gibi işlevi olan ekosisteme “bağırsak mikrobiyotası (mikroflorası)” denilmekte ve literatürde bağırsak mikrobiyotasının, insan sağlığı ile ilişkili olduğuna dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır (Young, 2017). Mikrobiyota gelişimini, bileşimini ve fonksiyonunu etkileyen faktörler arasında; doğum şekli, annenin mikrobiyotası, anne sütü alımı, antibiyotik/probiyotik kullanımı ve beslenme şekli yer almaktadır (Palmer vd., 2007). Bu faktörler arasında beslenme, mikrobiyota oluşumu ve modülasyonu üzerinde %57 oranında etkili olmaktadır. Bu nedenle yeterli ve dengeli bir beslenmeyle beraber makro besin ve mikro besinlerin alınmasının yanı sıra; doğal prebiyotik ve probiyotik gıda tüketimi ön plana çıkmaktadır (Baothman vd., 2016; Bektaş vd., 2020a). Beslenmeyle yeterli miktarda doğal prebiyotik ve probiyotik alımı için “Akdeniz diyeti” önerilmekle birlikte tüm dünyada “Batı tarzı beslenme” şeklinin yaygınlaşmasıyla fazla miktarda hayvansal doymuş yağ içeren işlenmiş ve rafine edilmiş gıda tüketimi artmaktadır (Bektaş vd., 2020b). Bu beslenme tarzı, vücuttaki canlı mikroorganizma topluluğu olan mikrobiyotayı olumsuz etkilemekte ve birçok kronik hastalığa zemin hazırlayan bozulmuş, sağlıklı mikrobiyotaya (disbiyozis) neden olmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliğin giderilmesi, bağırsak sağlığının iyileşmesi veya modülasyonunu sağlamak amacıyla günümüzde gıda ve ilaç sanayisinde probiyotik, prebiyotik, paraprobiyotik ve postbiyotik gıda takviyeleri ve reçetesiz satılan farmasotik ürünlerin kullanımı önem kazanmaktadır.

Günümüzde beslenme ve sağlık konularına olan ilginin artması ile insan sağlığını koruyan, iyileştiren ve hastalık oluşma riskini azaltan fonksiyonel gıdalara olan talep artmıştır. Fonksiyonel gıdaların en önemli grubunu

probiyotik mikroorganizma içeren gıdalar oluşturmaktadır. Probiyotikler yeterli miktarda alındığında konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (Buran, 2020). Gıdalarda genellikle *Bifidobacterium* spp. ve *Lactobacillus* spp. gibi bakteriler ile *Saccharomyces* spp. gibi mayalar, probiyotik olarak kullanılan en yaygın mikroorganizmalardır. Normalde mikrobiyotada bulunan probiyotik mikroorganizmalar (bakteri ve maya hücresi), dışarıdan doğal olarak gıdalarla, gıda takviyeleri olarak çeşitli gıdalara ilave edilerek veya farmasotik şekillerde (tablet, kapsül, toz, şase, damla vb.) alınabilmektedir (Yangılar 2015).

Son yıllarda yapılan çalışmalar ile canlı olmayan mikroorganizmaların ve bunların bileşenlerinin de tıpkı probiyotikler gibi sağlık etkisi gösterdiği anlaşılmıştır. Söz konusu bu canlı olmayan mikroorganizmalara genel olarak paraprobiyotik denilmektedir. Paraprobiyotikler yeterli miktarda tüketildiğinde fayda sağlayan, canlı olmayan mikrobiyel hücreler (bozulmamış veya parçalanmış) veya işlenmemiş hücre özütleri olarak tanımlanmaktadır (Martín ve Langella, 2019). Postbiyotikler ise hücre metabolitleri, biyojenikler, hücre dışı süpernatant, fonksiyonel proteinler/enzimler, hücre dışı polisakaritler (EPS), teikoik asit, pili tipi yapılar, metabiyotikler (mikrobiyota metabolitleri) ve probiyotik aktivitenin metabolik atıkları olarak tanımlanmaktadır (Malashree vd., 2019; Wegh vd., 2019). Fermente süt ürünlerindeki laktik asit bakterileri (LAB), laktik asit, peptidoglikan, bakteriyosin ile postbiyotik olabilecek metabolitleri salgılayarak sağlık açısından fayda sağlarlar. Örneğin, fermantasyonla üretilen laktat ve kısa zincirli yağ asitlerinin (KZYA) birer postbiyotik olduğu ve bağırsaktaki antienflamatuar ve antikarsinojenik özellikleri etkilediği bildirilmiştir (Iraporda vd., 2015; Wu vd., 2018; Malashree vd., 2019). Bugüne kadar en çok bilinen laktat, çeşitli peptitler, KZYA, galaktooligosakkaritler gibi farklı postbiyotiklerin,

*Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* bakterilerine ait suşlar tarafından bağırsakta veya gıda sistemlerindeki fermentasyonla üretildiği bilinse de *Streptococcus* ve *Faecalibacterium* gibi birçok bakteri veya maya tarafından da postbiyotik sayılabilecek metabolitlerin üretildiği bilinmektedir (Aguilar-Toalá vd., 2018; Collado, vd., 2019).

Gıda sistemlerinde postbiyotik ve paraprobiyotiklerin kullanılması için öncelikle detaylı bir şekilde tanımlanmış ve karakterizasyonunun iyi bir şekilde yapılmış olması gerekmektedir. Postbiyotiklerde metabolitlerin tanımlanması, paraprobiyotiklerde ise bozulmamış hücrelerdeki bütünlüğün veya değişikliklerin değerlendirilmesi için kullanılan tekniklerin ve analitik araçların seçimi, analitik amaçlara, mikrobiyel komplekslerin niteliksel ve/veya niceliksel özelliklerine ve incelenen moleküllere bağlıdır (Shenderov vd., 2020). Ek olarak, bunların fonksiyonel amaçlarla üretimini uygun maliyetle sağlamak için kullanılabilir teknolojik ve endüstriyel süreçler üzerinde çalışılmasına da ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla Dunand vd. (2019) yaptıkları çalışmada hem laboratuvar hem de endüstriyel ölçekte postbiyotik üretiminin, biyoaktivitelerinde ve/veya koruyucu etkilerinde farklılık oluşturmadığı sonucuna varmışlardır. Son olarak, postbiyotik / paraprobiyotik ile yapılan sınırlı sayıda çalışmada, probiyotiklerde olduğu gibi yararlı etki sağlamak için gerekli olan spesifik bir doz belirlenmesi, bunlar için henüz tam olarak saptanmamıştır (Nataraj vd., 2020). Bunun için gelecekteki çalışmalarda, *in vitro* aktivitesinin ve *in vivo* etkilerinin biyoaktivitelerini daha iyi anlamak için mekanistik çalışmalara odaklanılmalıdır.

### **PROBİYOTİK YERİNE PARAPROBİYOTİK VE POSTBİYOTİK KULLANIMI**

Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak nitelendirilmesi için bağırsağa kadar canlılığını kaybetmeden ulaşması ve bağırsak çeperine tutunabilme yeteneğinin olması gerekir. Test edilen probiyotik suşları, gelişme ortamı, inkübasyon sıcaklığı ve ön işlem yöntemleri gibi

üretim süreci koşullarından önemli ölçüde etkilenmektedir. Probiyotik suşların bu tip koşullardan etkilenmesi, belirli gıdalarda kullanımında bazı teknolojik zorluklar getirmektedir. Türk Gıda Kodeksi'ne göre, bir gıdanın probiyotik ürün olarak kabul edilmesi için en az  $10^6$  KOB/g ya da ml canlı probiyotik bakteri içermesi ve bunu muhafaza etmesi gerektiği bildirilmiştir (Anonymous, 2006). Probiyotiklerin canlı olma gereksinimi, bunların belirli gıdalarda kullanımını zorlaştırmaktadır. Böylece aynı faydaları sağlayan paraprobiyotiklerin ve postbiyotiklerin üretimi ön plana çıkmaktadır. Teknolojik olarak üretimi sırasında yüksek ısı işlem gereken ürünlere kolay ilave edilebilmeleri, canlılık kaybı problemi olmadığı için soğuk zincir gereksiniminin olmaması, depolama ve taşıma kolaylığı, az gelişmiş bölgelere ürün dağıtım ve satışının kolay olması gibi avantajları nedeniyle gıdalarda probiyotikler yerine paraprobiyotiklerin ve postbiyotiklerin kullanılması giderek önem kazanmaktadır.

Probiyotikler de dahil olmak üzere canlı bakterilerin sağlık uygulamalarında kullanımı fırsatçı patojenite gelişimine neden olabilmektedir. Bu durum bağışıklık sistemi zayıf bireyler için risk oluşturmakta ve yoğun bakım hastalarında, bağırsak bütünlüğü bozulmuş aktif kanamalı hastalarda (örneğin şiddetli inflamatuvar bağırsak hastalığı- IBH) ve şiddetli pankreatit durumunda probiyotik kullanılması önerilmemektedir (Singhi vd., 2016). Canlı mikroorganizma yerine inaktive edilmiş mikroorganizma ve hücre özütlerinin kullanılması; immün sistemi zayıf ya da baskılanmış bireylerde enfeksiyon veya enflamasyon riski oluşturmadığı için probiyotiklere göre daha fazla güvenlik faktörünün olması, depolama ve dağıtım seçeneklerindeki kolaylıklar nedeniyle de ürünlerde kullanım kolaylığı sunması gibi avantajlar sağlamaktadır (Sawada vd., 2016; Warda vd., 2019).

Gıda sistemlerinde probiyotiklerin kullanımına alternatif olarak geliştirilen paraprobiyotikler; DNA filamentlerinin kırılması, hücre zarı bozulması veya hücre duvarının mekanik hasarı

gibi mikrobiyel hücre yapılarını değiştiren faktörlere maruz kalıp hücre canlılıklarını tamamen kaybeden mikroorganizmalardır. Ek olarak, temel enzimlerin etkisizleştirilmesi veya membran seçiciliğinin devre dışı bırakılması gibi mikrobiyel fizyolojik fonksiyonlardaki değişiklikler de canlılık kaybına neden olur. Canlı bakterilerin inaktivasyonu ile paraprobiyotik elde etmek amacıyla çeşitli yöntemler literatürde uygulanmıştır. Bunlar ısı işlem, kimyasallar (ör. formalin), gama veya ultraviyole ışınlama, sonikasyon ve ohmik ısıtmadır (de Almada vd., 2016; Tiptiri-Kourpeti vd., 2016). Uygulanan işlemler ve normları, hücrenin bütünlüğü üzerinde farklı etkilere sahiptir. Bu etkiler işlemin yoğunluğu, işlemin türü ve uygulanma süresine göre değişmekle birlikte elde edilen paraprobiyotüğün sağlık faydaları üzerinde de etkilidir.

Postbiyotikler, canlı probiyotik mikroorganizmalar tarafından üretilen veya hücre kırılmasından sonra konağa herhangi bir fizyolojik fayda sağlayan biyoaktif çözümler faktörler (ürünler veya metabolik yan ürünler) olarak tanımlanır. Moleküler ağırlığı 50 ila 100 kDa olan, çözümler, cansız bakteri ürünleri olan postbiyotiklerin konakçı üzerinde biyolojik aktiviteleri olduğu bilinmektedir. Postbiyotik üretimi genellikle ısı ve enzimatik işlemler, çözümler ekstraksiyonu ve sonikasyon gibi hücre parçalama tekniklerini içerir. Ardından ilave bir ekstraksiyon ve santrifüj, diyaliz, dondurularak kurutma ve kolon saflaştırma gibi üretim sonrasındaki işlemler, üretim prosedürleri elde etmeye yardımcı olmak için kullanılmaktadır (Aguilar-Toalá vd., 2018).

*In vitro* ve *in vivo* çalışmalar; postbiyotiklerin ve paraprobiyotiklerin antienflamatuar, immünomodülatör, antioksidan ve antimikrobiyel gibi biyoaktiviteler ile antikarsinogenik, antiproliferatif faydalar gösterdiğini ortaya koymaktadır. Paraprobiyotikler; alkolün yol açtığı karaciğer hastalıkları, solunum yolu hastalıkları, ishal, inflammatuar bağırsak hastalıkları, antienflamatuar, bağışıklık sistemi ve bağırsak mikrobiyotasının bakteriyel translokasyonunu modüle etmek gibi farklı amaçlar için kullanılmış

ve literatürde olumlu etkiler göstermiştir. Diğer faydalı etkileri; laktoz intoleransının azaltılması, diş çürüğünün iyileştirilmesi, yaşlanma belirtilerinin yavaşlatılması ve kanser hücrelerinin büyümesini kontrol etmesidir (de Almada vd., 2016; Sharma ve Shukla, 2016; Posadas vd., 2017; Aguilar-Toalá vd., 2019; Chuah vd., 2019; de Oliveira Coelho vd., 2019; Moradi vd., 2019; Riaz Rajoka vd., 2019; Cuevas-González vd., 2020).

### BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ÜZERİNE YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR

Probiyotikler gibi paraprobiyotikler bağışıklık sistemine etki ederler ve bağışıklığı düzenleme üzerindeki etkileri hakkında literatürdeki çeşitli raporlar bulunmaktadır. Paraprobiyotik uygulamasının doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinden olan makrofajların tepkisini *in vitro* olarak arttırdığı ve enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemi üzerinde bir etki yarattığı yapılan çalışmalarla gözlenmiştir. Paraprobiyotik elde etmek için uygulanan ısı ile inaktivasyonlarda, makrofajlarda bağışıklığı destekleyici sitokinlerin üretimindeki artış üzerinde, hücreye uygulanan ısı işlemin engel oluşturmadığı, böylece paraprobiyotüğün bağışıklığı olumlu yönde etkilediği yorumu literatürde bildirilmiştir (de Almada vd., 2016).

Cansız hücreler olan paraprobiyotiklerin elde edilmesinde kullanılan inaktivasyon yöntemlerinin değerlendirildiği bir çalışmada bakteriler 60°C'de 2 saat ısı şoku, 2.5 saat boyunca UV uygulaması ve formalin (%1 v/v) uygulaması olmak üzere 3 farklı yolla inaktive edilmiştir. Çalışma sonunda, ısı işlem görmüş formun en iyi sonucu verdiği belirtilmiştir (Kamilya vd., 2015). Fujiki vd. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, ısı ile inaktive edilerek elde edilmiş paraprobiyotik *Lb. plantarum* L-137 uygulamasının, bağışıklığı destekleyici IL-12p40 sitokininin üretimini, hücre yapısındaki teikoik asit bileşiminin uyardığı ve *in vitro* immünomodülasyon aktivitesini geliştirdiği gözlenmiştir. Araştırmacılar uygulanan ısının bu asidin bileşimi üzerindeki etkisini netleştirmede önemli olduğunu vurgulamışlardır. Yapılan bir başka çalışmada ısı ile inaktive edilmiş farklı laktik asit bakteri suşlarının immünostimülasyon özelliklerinin stabilitesinin, ısıya maruz

bırakıldığında ve suşa bağlı olarak farklılık gösterdiği belirlenmiş ve bu farklılığın lipoteikoik asit ve peptidoglikan gibi hücre çeperi bileşenlerinde meydana gelen değişikliklerle ilişkili olduğu belirtilmiştir (Ou vd., 2011). Hem canlı hem de ısı ile inaktive edilmiş *Lb. brevis* B13-2 yapılan çalışma sonucunda, her iki formun da antioksidan aktivite gösterdiği, paraprobiyotik formun ise hem stabilite hem de immünomodüle edici aktivite sergilediği ve bunların ışığında paraprobiyotiklerin fonksiyonel bileşenler olarak kullanılabileceği yorumu yapılmıştır (Song vd., 2020).

*Bifidobacterium bifidum* BGN4'ün hücre fraksiyonlarının postbiyotik özelliklerinin Lee vd. (2002) tarafından incelendiği çalışmada, dört farklı fraksiyonun (tüm hücre, hücreden arındırılmış süpernatant, saflaştırılmış hücre duvarı ve kültür süpernatantı) her biri için farklı immün reaksiyon gösteren immüno-regülasyon yetenekleri rapor edilmiştir. Balzaretta vd. (2017) tarafından yapılan çalışmada, *Lb. paracasei* DG'den elde edilen postbiyotik bir ekzopolisakkaridin, insan monosit hücre hattı Tamm-Horsfall protein 1'de (THP-1) proinflatuar sitokinlerin gen ekspresyonunu artırarak immüno-stimulan özellikler sergilediği bildirilmiştir. Qi vd. (2020), yüzey tabakası proteini, genomik DNA ve metillenmemiş sitozin-fosfat-guanin içeren oligodeoksiniükleotid dahil olmak üzere *Lb. rhamnosus* GG'den elde edilen farklı postbiyotik bileşiklerin immüno-modülatör özelliklerini değerlendirmiş ve çoğu postbiyotik fraksiyonunun olumlu etkiler gösterdiğini belirtmişlerdir.

Yapılan araştırmalar sadece *in vitro* çalışmalar ile sınırlı değildir. Literatürde canlı olmayan mikroorganizma ve bunların preparatlarının oral yolla alındığında deneklerin sağlığı üzerindeki etkilerin araştırıldığı çalışmalar da bulunmaktadır. Oral yolla alınan LAB gibi belirli tipte bağırsak stimülatörlerinin oral yolla alınması ile bağırsak fonksiyonunun modifiye edilmesi mümkün olur. Bu olası fonksiyonel değişiklikler, otonom sinir sistemi, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi yoluyla tüm vücudun çeşitli biyolojik işlevlerini etkileyebilir (Sampson ve Mazmanian, 2015). Arai

vd. (2018) yaptıkları çalışmada paraprobiyotik *Lb. paracasei* MC1849 uygulanmasının, farelerin bağırsak dokularında antijene özgü IgA üretimini iyileştirdiğini, bu paraprobiyotüğün, edinilmiş bağışıklık tepkilerini geliştirme potansiyeline sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada, inaktive edilmiş *Lactococcus lactis* H61'in oral yoldan farelere 4 ay boyunca verilmesinin bağışıklığı olumlu etkileyip kemik dansitesindeki azalma, cilt ülserlerinin görülme sıklığı, saç dökülmesi gibi yaşlanmaya dair bazı belirtilerin üstesinden gelme potansiyeli olduğu bildirilmiştir (Kimoto-Nira vd., 2007). Benzer bir başka çalışmada, yaşlandırılmış farelere 10 mg/gün dozda ( $1 \times 10^{11}$  KOB/g) paraprobiyotik *Lb. gasseri* TMC0356 oral yolla diyetlerinin içine eklenmiş ve bunun sonucunda paraprobiyotik laktobasillerin, konakçı hayvanlarda hücre aracılı bağışıklığı artırabileceğini ve dolayısıyla yaşa bağlı immün yaşlanmayı (yaşlanmaya bağlı olarak bağışıklığın bozulması) değiştirebileceğini göstermiştir (Kawase vd., 2011).

## GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ÜZERİNE YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR

Bağırsak mikrobiyotası; insan vücudunun metabolik, sindirim, immüno-lojik süreçlerinde ve patojen mikroorganizmaları engellemede önemli bir rol oynar. Bağırsak mikrobiyotasının sağlığı ve dengesinin iyileştirilmesinde tıpkı probiyotikler gibi paraprobiyotiklerin ve postbiyotiklerin de rol oynadığı yapılan çalışmalarla görülmüştür (Wegh vd., 2019). Bu nedenle, probiyotiklere alternatif olarak paraprobiyotik ve postbiyotik kullanımı popüler olmaya başlamıştır. Bağırsak mukozasının *in vitro* modellerinde ısı ile öldürülmüş çeşitli probiyotik suşların kombinasyonunun uygulanmasının; patojen bakterilerin mukozaya yapışmasını önleyerek, paraselüler geçirgenliğin artmasını engelleyerek, membran bütünlüğünün restorasyonunu ve sitokin gen ekspresyonunu modüle ederek bağırsak hücrelerini *Escherichia coli* enfeksiyonundan koruduğu literatürde öne sürülmüştür (de Servi ve Ranzini, 2017).

Bağırsak bariyer bütünlüğü ile alakalı paraprobiyotikler ve postbiyotiklerin potansiyel kullanımı ile ilgili çeşitli *in vitro* çalışmalar

mevcuttur. Isı ile inaktive edilmiş çeşitli paraprobiyotik bakterileri (*Lb. bulgaricus*, *Lb. acidophilus* ve *Streptococcus thermophilus*) içeren yoğurt tüketiminin etkisinin *in vitro* olarak hücre kültürleri üzerinde araştırıldığı bir çalışmada, insan intestinal Caco-2 hücrelerinde bağırsak epitel bariyer fonksiyonunun bozulmasını önlemede paraprobiyotiklerin önemli ölçüde etkili olduğu bildirilmiştir (Zeng vd., 2015). KZYA, safra asitleri, poliaminler ve aril hidrokarbon reseptör (AhR) ligandları gibi postbiyotik olan metabolitler, hem immün olan hem de olmayan bağırsak hücreleri ile birlikte bağırsak mikrobiyomunu etkilemenin yanı sıra gastrointestinal sistemin bariyer yüzeyini korumak, doğuştan gelen ve uyarlanabilir konakçı immün yanıtlarını modüle etmek gibi çeşitli işlevlere de sahiptir (Postler ve Ghosh, 2017). KZYA'nın, bağırsak mukozal bariyerinin bütünlüğünü koruduğu, antienflamatuar etkileri olan histon deasetilaz inhibitörleri olduklarından doğal bağırsıklıkta ve adaptif bağırsak bağırsıklığında önemli bir rol oynadığı literatürde belirtilmiştir (Koh vd., 2016; Riwes ve Reddy., 2020). Graft Versus Host Hastalığı (GVHH); kök hücre naklinden sonra donörün kemik iliği ya da kan kök hücresinde bulunan T lenfositlerle, alıcının doku grubu antijenleri arasındaki etkileşim sonucu oluşan, donörden alınan T lenfositlerinin alıcıyı (host) yabancı olarak algılaması nedeniyle immün hücrelerinde hasar meydana getiren önemli bir komplikasyondur. Akut ya da kronik olarak sınıflandırılabilir. Farelerde deneysel olarak oluşturulan akut GVHH'de; mikrobiyel metabolitlerin özellikle de KZYA'nın, intestinal epitel hücrelerinde azaldığı gösterilmiştir. KZYA'den bütirat ve propiyonatın doğrudan verilmesinin ya da bağırsakta bu metabolitleri (özellikle de bütirat) üreten bakterileri arttırmanın, farelerde akut GVHH şiddetinde azalma sağladığı gösterilmiştir (Mathewson vd., 2016; Fujiwara vd., 2018).

İnflamatuar bağırsak hastalığının (IBH) iki formu olan Crohn hastalığı ve ülseratif kolit için bazı paraprobiyotiklerin probiyotikler gibi fayda sağladığını gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, ısı ile inaktive edilmiş (121°C'de 20 dakika) *Lb. brevis*

SBC8803'ün, kolitli farelerin bağırsak yaralanmaları üzerindeki etkisi araştırılmıştır (Ueno vd., 2011). Paraprobiyotik uygulamasının, oksidatif stres altında bağırsak epitelinin bariyer fonksiyonunu geliştirdiği, bu nedenle paraprobiyotik uygulanmış kolitli farelerde inflamasyonu ve intestinal hasarı azalttığı, bağırsak iltihabını iyileştirirken bağırsak homeostazisini de başarıyla sürdürmeye yardımcı olduğu ve probiyotikler gibi bağırsakta kolonize olmadan sağlık etkisi yarattığı görülmüştür. Araştırmacılar, proinflatuar sitokinlerin düzenlenmesi ve hücrelerin farklılaştırılması yoluyla bağırsak iltihabının iyileştiği yorumunu yapmışlardır. Benzer bir sonuç Chiu vd. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada da görülmüştür. Çalışmada, paraprobiyotik *Lb. plantarum*'un (10<sup>7</sup> KOB/ml) *in vitro* olarak uygulamasının insan intestinalindeki Caco-2 hücrelerine ait gen ekspresyonlarının düzenleyerek inflamasyonu inhibe ettiği, Gram negatif bakteriler tarafından salgılanıp enflamatuarı indükleyen lipopolisakarite karşı (LPS) bağırsağın dayanımını arttırdığı bildirilmiştir. Aktif ülseratif kolite ve bu hastalığın alevlenmelerine karşı *Bifidobacterium* spp. ile fermente edilmiş sütteki paraprobiyotik Bifidobakterilerin etkisi Imaoka vd. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada araştırılmıştır. Çalışmada, paraprobiyotik *B. breve* ve *B. bifidum* uygulanmasının, antienflamatuar bir sitokin olan interlökin 10 (IL-10) üretimini tetiklediği ve epitelyal hücrelerde proinflatuar bir sitokin olan interlökin 8 (IL-8) salgılanmasını baskıladığı gözlenmiştir. Postbiyotiklerin kolondaki etkisi üzerine yapılan bir çalışmada, miyojenik hasara neden olan lipopolisakaritlerden insan kolonundaki düz kas hücreleri *Lb. rhamnosus*'un postbiyotik reaksiyonların gerçekleşmesine aracılık eden postbiyotik kimyasal maddeleri koruduğu Cicensia vd. (2016) tarafından belirtilmiştir. Çalışmalar sonucunda paraprobiyotiklerin ve/veya bunların hücre duvarı özütlerinin, canlı bakterilere benzer yollar ile iltihabı hafifletebildiği sonucuna ulaşılmaktadır.

Paraprobiyotiklerin ve postbiyotiklerin etkisinin araştırıldığı sağlık problemlerinden birisi de kolon ve mide kanseridir. Literatürde yapılan çalışmalarda, farklı paraprobiyotik *Lactobacillus*

spp. fraksiyonlarının, ısıyla inaktive edilmiş hücrelerinin, hücre duvarının, peptidoglikan ve sitoplazmatik fraksiyonların insan kanser hücre hatlarına karşı antiproliferatif bir etki gösterebildiği belirtilmiştir (de Almada vd., 2016, Ashwini vd., 2019). Postbiyotikler ile kolon kanseri hücrelerine karşı yapılan çalışmalarda da paraprobiyotiklere benzer olarak antiproliferatif etkiler kanıtlanmış ve bu etkilerin büyük olasılıkla bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesi yoluyla olduğu yorumu literatürde yapılmıştır (Tiptiri-Kourpeti vd., 2016). Maghsood vd. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, *Lb. reuteri* PTCC 1655'ten üretilen postbiyotiklerin (hüresiz süpernatant) ve paraprobiyotiklerin (ısıl işlem görmüş ve sonike edilmiş), kolon kanseri kök hücre benzeri hücreler (HT29-ShE) üzerinde baskılayıcı etkiler göstererek apoptozu (kontrollü hücre ölümünü) artırdığı gözlenmiştir. Probiyotik *S. thermophilus* ve onun postbiyotik EPS'leri ile yapılan bir çalışmada; *Helicobacter pylori* adezyonunun azaldığı, yapışkan insan mide adenokarsinom epitel hücre hattında (AGS hücreleri) sitokin IL-8'in modülasyonu ile enflamasyon hafifleyerek antienflamatuar etkinin görüldüğü bildirilmiştir (Marcial vd., 2017). Benzer sonuçlar literatürde başka çalışmalarda da görülmüş ve postbiyotik/paraprobiyotik uygulamasının, insan kolon karsinom hücre hattı ile kolon adenokarsinom hücre hattı üzerinde apoptozu artırdığı bildirilmiştir (Karimi Ardestani vd., 2019; Nozari vd., 2019).

Literatürde canlı olmayan mikroorganizma ve bunların preparatlarının oral yolla tüketiminin, deneklerin bağırsak sağlığı ve stabilitesi üzerine olan etkisinin araştırıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Diyet yolu ile tüketimi ile bağırsak mikrobiyotasının hem kompozisyonunun hem de metabolik aktivitesinin gelişmesine paraprobiyotik tüketiminin olumlu katkıda bulunduğu, bu katkıların peptitler, teikoik asitler gibi hücre duvarı bileşenlerinden dolayı olduğu yapılan çalışmalarla literatürde belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada, hızlandırılmış şekilde yaşlandırılmış farelerin diyetine 0.5 g/kg'da ısı ile inaktive edilmiş *Lc. lactis* ssp. *lactis* G50 ilave edilmiş paraprobiyotik tüketiminin bağırsakta zararlı bakterilerinin gelişimini baskıladığı, bu

farelerin bağırsak mikrobiyotasını iyileştirdiği, bağırsakta H<sub>2</sub>S üreten bakterilerin çoğalmasını engellediği belirlenmiştir (Kimoto-Nira vd., 2009). Yapılan klinik bir çalışmada ise 2 hafta boyunca günlük olarak paraprobiyotik kullanan katılımcılarda, günlük  $\geq 10$  mg doz paraprobiyotik alımının, bağırsak ortamında gözlenen *Bacteroides fragilis* gibi bakterilerin seviyesini önemli şekilde azalttığı, bağırsak hareketlerini ise artırdığı gözlenmiştir (Asama vd., 2016). Ülseratif kolit üzerinde yapılan çalışmada, oral olarak hem canlı hem de paraprobiyotik *Lb. plantarum* Zhang-LL verilen farelerde; serumda proinflamatuar sitokin miktarının ve kolon dokusunda bağırsak geçirgenliğinin azaldığı, intestinal mikrobiyota stabilitesinin korunduğu ve böylece farelerde ülseratif kolit semptomlarının hafiflediği gözlenmiştir (Jin vd., 2020).

Bağırsak bariyerini korumak ve bakteriyel translokasyonu azaltmak için paraprobiyotik kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada, ısı ile etkisiz hale getirilmiş *Saccharomyces boulardii* (10<sup>9</sup> KOB/ml) uygulamasının, bağırsak geçirgenliğini koruyarak ve bakteriyel translokasyonu azaltarak farelerde bağırsak bariyerini koruduğu belirtilmiştir. Bu faydaların çalışmada kullanılan maya hücresinin duvarına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır. Bu nedenle etki mekanizmasında, hücre yapısı bileşenlerinin hücre metabolizmasından daha fazla etkili olduğu yorumu yapılmıştır (Generoso vd., 2011). Visceral ağrı (iç organlardan kaynaklanan ağrılar) rahatsızlığına karşı paraprobiyotiklerin etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sıçanlarda probiyotik veya paraprobiyotik *Lb. reuteri*'nin ısı (80°C'de 20 dk) veya gama ışını ile etkisiz hale getirilip etkileri araştırılmıştır. Araştırmacılar bu uygulamaların, bağırsaktaki enterik sinirler üzerinde olumlu etki ettiğini, kolorektal distansiyonun (kalın bağırsakta gaz birikimi sonucu şişkinlik ve ağrı) neden olduğu iç organlardan kaynaklanan ağrıları (viseral ağrıyı) önleyebildiğini, lipoteikoik asit gibi bakteri hücre duvarı bileşenlerinin pro ve antienflamatuar immün tepkilerini düzenleyebileceğini belirtmişlerdir (Kamiya vd., 2006).

Paraprobiyotik ve postbiyotik kullanılarak üretilmiş bazı ilaçların, sindirim sistemi

rahatsızlıkları üzerindeki etkilerini değerlendirmek için çalışmalar yapılmıştır. İshal tedavisi amacıyla ısı ile inaktive edilmiş liyofilize *Lb. acidophilus* içeren paraprobiyotik kapsüller, Fransa'da ticari olarak geliştirilmiş ve insanlarda kronik ishalin tedavisinde kullanılmıştır. Bu kapsülün çocuklarda viral veya bakteriyel kaynaklı ishalin tedavisinde, hastalık süresinin azaltılmasında, irritabl bağırsak sendromu olan hastalarda dışkı kıvamının iyileştirilmesinde fayda sağladığı belirlenmiştir (de Almada vd., 2016). Araştırmacılar bu ticari kapsülün etki şeklinin, *Lb. acidophilus*'un patojenik mikroorganizmanın yapışma ve istilasına karşı kolitli mukozayı koruma kabiliyeti geliştirilmesiyle ilgili olduğunu öne sürmüşlerdir. *Lb. rhamnosus* V'den ekstrakte edilen muramil peptidleri içeren ticari bir postbiyotik ilacın, çocuklarda gastrointestinal rahatsızlığın giderilmesine yardımcı olduğu; *B. longum*, *S. thermophilus* ve *Lb. plantarum*'un hücre duvarı izatlarını içeren bir ilacın çocuklarda disbiyozis (bozulmuş, sağlıklı mikrobiyota) ve otizmi önlemede faydalı olduğu; *Lb. acidophilus* ve *Lb. helveticus*'un ürettiği KZYA'ni içeren bir başka ilacın ise kronik gastritli hastalarda sağlıklı mikrobiyotayı düzenlediği yapılan çalışmalar sonucunda bildirilmiştir (West vd., 2013; Omarova vd., 2014). Kabız veya bağırsak hareketliliği artmış olan bireylerde ısı ile inaktive edilmiş *Lb. gasseri* CP2305'i içeren fermente sütün (%10 skimmilk+%0.25 yeast ekstrakt) etkisi araştırılmıştır (Sawada vd., 2016). Çalışma sonunda, 3 hafta boyunca, özellikle kabız olan deneklerde iyileşmeler görülmüş ve bu çalışma ile araştırmacılar, gıda yolu ile paraprobiyotik tüketiminin kabızlığa eğilimi olan hastalarda bağırsak fonksiyonunu düzenlediğini bildirmişlerdir.

### PSİKOLOJİYİ DÜZENLEYİCİ ETKİSİ ÜZERİNE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen çeşitli kanıtlar, bağırsak mikrobiyotasının otonom sinir sisteminin faaliyetlerini değiştirebileceğini ve bağırsak fonksiyonlarını, serotonin biyosentezi ve ruh sağlığı durumunu değiştirebileceğini göstermiştir. Bu tedaviler için kullanılan canlı mikroorganizmalara "psikobiyotik" denilmektedir (Sampson ve Mazmanian, 2015; Obata ve Pachnis, 2016).

Yapılan bir çalışmada, canlı formda veya ısı uygulaması ile (100°C'de 30 dk) öldürülen *Lb. paracasei* PS23'ün (10<sup>8</sup> KOB/0.2 ml doz) antidepresan benzeri etkileri araştırılmıştır. Hem canlı hem de paraprobiyotik PS23'ün anksiyete ve depresyon benzeri davranışları tersine çevirebildiği, depresyon yönetimi için potansiyel bir psikobiyotik olabileceği öne sürülmüştür (Wei vd. 2019). Warda vd. (2019) ısı işlem görmüş *Lb. fermentum* ve *Lb. delbrueckii* suşlarını içeren bir paraprobiyotik ürününün (ADR-159) farelerde kullanımının, stres hormonu kortikosteronun seviyesini düşürdüğü ve hayvanların sosyalliğini artırdığını gözlemlemişlerdir. Benzer bir çalışmada, araştırmacılar paraprobiyotiklerin *Lb. helveticus* MCC1848'in subkronik ve hafif sosyal yenilgi stres modeli farelerde anksiyolitik veya antidepresan benzeri etkiler sağladığını bulmuşlardır (Maehata vd., 2019). Varian vd. (2017), *Lb. reuteri* ATCC-PTA-6475'ten elde edilen postbiyotiklerin, farelerde oksitosin seviyelerini artırdığını ve kortikosteronu azalttığını, bunlara ek olarak farelerin cilt yaralarında daha hızlı iyileşme sağladığını gözlemlemişlerdir.

Nishida vd. (2017a) tarafından yapılan çalışmada, paraprobiyotik *Lb. gasseri* CP2305 her bir test içeceği kutusunda 1x10<sup>10</sup> bakteri/kutu olacak şekilde hazırlanan içecekten katılımcılar 5 hafta boyunca günde 1 kere tüketmiştir. Çalışmada paraprobiyotik CP2305'in etkilerinde stres yanıtını düzenleyen potansiyel bir paraprobiyotik olduğu sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde başka bir çalışmada paraprobiyotik *Lb. gasseri* CP2305 1x10<sup>10</sup> KOB/ml dozda olacak şekilde hazırlanıp, içeceklere eklenerek sınav stresi altında olan bireylere 12 hafta boyunca içirilmiş ve bunun sonucunda uyku kalitesinin önemli ölçüde arttığı, parasempatik sinir aktivitesindeki iyileşmeye ek olarak stresli koşullar altında bağırsak alışkanlıklarının normalleştiği tespit edilmiştir (Nishida vd., 2017b). Fiziksel ve zihinsel stres altındaki atletler ile yapılan bir çalışmada, atletler inaktive edilmiş *Lb. gasseri* CP2305 (1x10<sup>10</sup> KOB/kutu) içeren özel hazırlanmış içecekleri 12 hafta boyunca tüketmişlerdir. Çalışma sonucunda katılımcıların yorgunluklarının önemli ölçüde



azaldığı, endişe ve depresif ruh hallerinin hafiflediği görülmüştür (Sawada vd., 2019)

### **DİĞER SAĞLIK ETKİLERİ ÜZERİNE YAPILMIŞ ÇALIŞMALAR**

Çeşitli paraprobiyotik uygulamalarının; alerjik rinit semptomlarına karşı baskılayıcı etki yapıp hafiflettiği, alerjik solunum yolu hastalıklarının önlenmesi ve tedavisinde potansiyel sağladığı, konakçının savunma mekanizması olan bağırsak immünesini düzenlediği, solunum yollarının aşırı duyarlılığını azalttığı, yaşlı erişkinlerde yaygın soğuk algınlığı oranını düşürdüğü ve genel sağlık durumunun iyileştirdiği gözlenmiştir (de Almada vd., 2016). Yıllarca süren alerjik rinitli hastaların semptomlarının hafifletilmesinde paraprobiyotik uygulamasının olası etkisi klinik bir çalışmada incelenmiştir. Çalışmada ısı ile inaktive edilmiş *Lb. plantarum* YIT 0132 eklenen bir narenciye suyunu katılımcılar 8 hafta boyunca günde bir kez tüketmişlerdir. Sonuçlar, LP0132 tüketen katılımcıların nazal semptom skorunda ve tıkalı burun skorunda önemli bir azalma olduğunu göstermiştir (Harima-Mizusawa vd., 2016).

Paraprobiyotik uygulamasının, farelerde diş çürümesi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; diş çürüğü oluşumunun azaldığı, ayrıca oral mikrobiyotayı değiştirmek için potansiyel olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (Sañudo vd., 2017). Yapılan başka bir çalışmada 12 hafta boyunca katılımcılara oral yolla ısı ile inaktive edilmiş *Lb. plantarum* L-137'den günlük 10 mg verilmiş ve periodontal tedavideki sonuçları incelenmiştir. Çalışma sonucunda, hastalarda periodontal ceplerin en dip noktasında azalmalar gözlenerek olumlu sonuçlar elde edilmiştir (Iwasaki vd. 2016).

Laktoz intoleransı olan çocuklarda paraprobiyotik (Dialac) içeren poşet uygulamasının etkisi araştırılmıştır. Yapılan uygulamanın laktoz intoleranslı çocuklarda laktoz intoleransını gösteren hidrojen solunum test sonuçlarını azalttığı görülmüştür (Rampengan vd., 2010). Alkolle tetiklenen karaciğer hastalığına paraprobiyotiklerin etkisinin araştırıldığı çalışmalarda, paraprobiyotik tüketiminin alkolle indüklenen karaciğer hastalığını iyileştirebildiği

görülmüştür (Segawa vd., 2008). Yapılan bir çalışmada, paraprobiyotik takviyesinin, yüksek yoğunluklu egzersiz sırasında, üst solunum yolu enfeksiyon hastalıklarının görülme sıklığını azalttığı, semptomları hafiflettiği, yorgunluk hissini azalttığı gösterilmiştir (Komano vd., 2018).

Atopik dermatit tedavisine yönelik yapılan çalışmalarda, bazı probiyotik ve paraprobiyotik oral yolla uygulanmasının cilt iltihabı ve lezyonları inhibe ettiği bildirilmiştir. Moroi vd. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada, 12 hafta boyunca paraprobiyotik içeren toz formda diyet takviyesi uygulanan hastalarda, diğerlerine göre apotik dermatit semptomlarının ve cilt lezyonlarının ciddiyetinin azaldığı görülmüştür. Cilt üzerine etkisinin araştırıldığı bir başka çalışmada da paraprobiyotik insan keratinositindeki cilt nemlendirme aktivitesi değerlendirilmiş ve nemlendirici ürünlerde fonksiyonel bir bileşen olarak paraprobiyotik kullanımına ilişkin ön veriler sunulmuştur (Kim vd., 2020).

Nakamura vd. (2016) tarafından yapılan obez fare modelinde, 12 hafta boyunca parçalanmış *Lactobacillus amylovorus* CP1563 ile muamelelenen, plazmadaki LDL-kolesterol ve trigliserit seviyelerini düşürdüğü, ateroskleroz indeksini önemli ölçüde azalttığı ve plazma HDL-kolesterol seviyesini yükselttiğini gözlenmiştir. Araştırmacılar, parçalanmış CP1563'ün dislipideminin önlenmesi ve tedavisi için bir aday olabileceği sonucuna varmışlardır. Muramil dipeptid bazlı postbiyotiklerin obez fareler üzerinde denendiği bir çalışmada ise adipoz inflamasyonu ve glikoz intoleransının azaldığı gözlenmiştir (Cavallari vd., 2017).

### **SONUÇ**

Paraprobiyotikler ve postbiyotikler ile yapılan çalışmalarda, genel anlamda sağlık yönünden olumlu ve probiyotiklerle benzer etkiler görülmüştür. Bu etkileri; hücre içi bileşenler, hücre duvarı bileşikler, elde edilen hücre özütleri ve metabolitlerinin, bağışıklık sistemini hızlandırma yolu ile sağladığı, bağırsak hücrelerine yapışmayı arttırdığı yapılan çalışmalarda görülmektedir. Bütün bu çalışmaların ışığında paraprobiyotik ve postbiyotik tüketiminin,

probiyotikler gibi sağlık faydaları olduğu anlaşılmaktadır. Probiyotiklerin etkinliğini sınırlandıran ısı işlemlerden etkilenmemesi ve kısa raf ömrü gibi sorunları olmaması nedeniyle paraprobiyotik ve postbiyotiklerin kullanım alanı giderek genişlemektedir. Ancak paraprobiyotik/postbiyotik takviyesinin sağlıkla ilgili iddialarını desteklemek ve gerekli olan spesifik bir dozu ortaya koymak için iyi tasarlanmış randomize, plasebo kontrollü insan ve klinik müdahale denemeleri ile metabolomik çalışmalara daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar, makalenin herhangi bir kişi veya kurumlar ile çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

### YAZAR KATKILARI

Makalenin derlenmesinde, yazılmasında ve yayınlanmasında tüm yazarlar katkı sağlamışlardır.

### KAYNAKLAR

Aguilar-Toalá, J.E., Estrada-Montoya, M.C., Liceaga, A.M., Garcia, H.S., González-Aguilar, G.A., Vallejo-Cordoba, B., vd. (2019). An insight on antioxidant properties of the intracellular content of *Lactobacillus casei* CRL-431. *LWT-Food Sci Technol*, 102: 58-63, doi: 10.1016/j.lwt.2018.12.015.

Aguilar-Toalá, J.E., Garcia-Varela, R., Garcia, H.S., Mata-Haro, V., González-Córdova, A.F., Vallejo-Cordoba, B., Hernández-Mendoza, A. (2018). Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends Food Sci Technol*, 75:105-114, doi: 10.1016/j.tifs.2018.03.009.

Anonymous (2006). Türk Gıda Kodeksi. Gıda Maddelerinin Genel Etiketleme ve Beslenme Yönünden Etiketleme Kuralları Tebliğinde Değişiklik Yapılması Hakkında Tebliğ (2006/34). Tarım ve Köyişleri Bakanlığı. 7 Temmuz 2006 tarih ve 26221 sayılı Resmî Gazete, Ankara.

Arai, S., Iwabuchi, N., Takahashi, S., Xiao, J.-Z., Abe, F., Hachimura, S. (2018). Orally administered heat-killed *Lactobacillus paracasei* MCC1849 enhances antigen-specific IgA secretion and induces follicular helper T cells in

mice. *PloS one*, 13(6): 0199018, doi: 10.1371/journal.pone.0199018.

Asama, T., Kimura, Y., Kono, T., Tatefuji, T., Hashimoto, K., Benno, Y. (2016). Effects of heat-killed *Lactobacillus kunkeei* YB38 on human intestinal environment and bowel movement: a pilot study. *Benef Microbes*, 7(3): 337-44, doi: 10.3920/BM2015.0132.

Ashwini, A., Ramya, H.N., Ramkumar, C., Reddy, K.R., Kulkarni, R.V., Abinaya, V., Raghu, 362 A.V. (2019). Reactive mechanism and the applications of bioactive prebiotics for human 363 health. *J Microbiol Methods*, 159, 128-137. doi: 10.1016/j.mimet.2019.02.019

Balzaretti, S., Taverniti, V., Guglielmetti, S., Fiore, W., vd. (2017). A novel rhamnose-rich heteropolysaccharide isolated from *Lactobacillus paracasei* DG activates THP-1 human monocytic cells. *J Appl Environ Microbiol* 83(3): e02702-02716, doi: 10.1128/AEM.02702-16.

Baothman, O. A., Zamzami, M. A., Taher, I., Abubaker, J., Abu-Farha, M. (2016). The role of gut microbiota in the development of obesity and diabetes. *Lipids Health Dis*, 15(1): 1-8, doi: 10.1186/s12944-016-0278-4.

Bektas, A., Ulusoy, M., Bektaş, V. (2020a). Gıda etiketlerinde yer alan bilgilerin sağlıklı algılanma (health halo) etkisi. *GIDA*, 45(3): 590-599, doi: 10.15237/gida.GD20045.

Bektaş, A., Ulusoy, M., Bektaş V. (2020b). Gıda Takviyesi Olarak Probiyotik, Paraprobiyotik, Postbiyotik ve Prebiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri. Türkiye 13.Gıda Kongresi, 21-23 Ekim 2020, Çanakkale, Türkiye, 20 s.

Buran, İ. (2020). Probiyotik ve Prebiyotiklerin Sinbiyotik Kullanımının İnek ve Keçi Sütünden Üretilen Kefirlerin Kalite Özellikleri Üzerine Etkisi. Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Ankara, Türkiye, 175 s.

Cavallari, J. F., Fullerton, M. D., Duggan, B., vd. (2017). Muramyl dipeptide-based postbiotics mitigate obesity-induced insulin resistance via IRF4. *Cell Metab*, 25: 1-12, doi: 10.1016/j.cmet.2017.03.021.

- Chiu, Y.-H., Lu, Y.-C., Ou, C.-C., Lin, S.-L., Tsai, C.-C., Huang, C.-T. (2013). Lactobacillus plantarum MYL26 induces endotoxin tolerance phenotype in Caco-2 cells. *BMC Microbiol*, 13:1-9, doi: 10.1186/1471-2180-13-190.
- Chuah, L.O., Foo, H.L., Loh, T.C., Mohammed Alitheen, N.B., vd. (2019). Postbiotic metabolites produced by Lactobacillus plantarum strains exert selective cytotoxicity effects on cancer cells. *BMC Complement Altern Med*, 19(1): 114, doi: 10.1186/s12906-019-2528-2.
- Collado, M.C., Vinderola, G., Salminen, S. (2019). Postbiotics: facts and open questions. A position paper on the need for a consensus definition. *Beneficial Microbes*, 10(7): 711-719, doi: 10.3920/BM2019.0015.
- Cicenia, A., Santangelo, F., Gambardella, L., Pallotta, L., Iebba, V., Scirocco, A., vd. (2016). Protective role of postbiotic mediators secreted by Lactobacillus rhamnosus GG versus lipopolysaccharide-induced damage in human colonic smooth muscle cells. *J Clin Gastroenterol*, 50: 140-144, doi: 10.1097/MCG.0000000000000681.
- Cuevas-González, P.F., Aguilar-Toalá, J.E., García, H.S., González-Córdova, A.F., VallejoCordoba, B., Hernández-Mendoza, A. (2020). Protective effect of the intracellular content from potential probiotic bacteria against oxidative damage induced by acrylamide in human erythrocytes. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 12(4):1459-1470, doi: 10.1007/s12602-020-09636-9.
- de Almada, C. N., Almada, C. N., Martinez, R. C. R., Sant'Ana, A. S. (2016). Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends Food Sci Technol*, 58: 96-114, doi: 10.1016/j.tifs.2016.09.011.
- de Oliveira Coelho, B., Fiorda-Mello, F., de Melo Pereira, G. V., Thomaz-Soccol, V., vd. (2019). *In vitro* probiotic properties and DNA protection activity of yeast and lactic acid bacteria isolated from a honey-based kefir beverage. *Foods*, 8(10): 485, doi: 10.3390/foods8100485.
- de Servi, B., Ranzini, F. (2017). Protective efficacy of anti-diarrheal agents in a permeability model of Escherichia coli-infected CacoGoblet® cells. *Future Microbiol*, 12(16): 1449-1455, doi: 10.2217/fmb-2016-0195.
- Dunand, E., Burns, P., Binetti, A., Bergamini, C., Peralta, vd. (2019). Postbiotics produced at laboratory and industrial level as potential functional food ingredients with the capacity to protect mice against Salmonella infection. *J Appl Microbiol*, 127(1): 219-229, doi: 10.1111/jam.14276.
- Fujiki, T., Hirose, Y., Yamamoto, Y., Murosaki, S. (2012). Enhanced Immunomodulatory Activity and Stability in Simulated Digestive Juices of Lactobacillus plantarum L-137 by Heat Treatment. *Biosci Biotechnol Biochem*, 76(5): 918-922, doi: 10.1271/bbb.110919.
- Fujiwara, H., Docampo, M.D., Riwes, M., vd. (2018). Microbial metabolite sensor GPR43 controls severity of experimental GVHD. *Nat Comm*, 9(1):3674., doi: 10.1038/s41467-018-06048-w.
- Generoso, S.V., Viana, M.L., Santos, R.G., Arantes, R.M.E., Martins, F.S., Nicoli, J.R. (2011). Protection against increased intestinal permeability and bacterial translocation induced by intestinal obstruction in mice treated with viable and heat-killed Saccharomyces boulardii. *Eur J Nutr*, 50: 261-269, doi: 10.1007/s00394-010-0134-7.
- Harima-Mizusawa, N., Kano, M., Nozaki, D., Nonaka, C., Miyazaki, K., Enomoto, T. (2016). Citrus juice fermented with Lactobacillus plantarum YIT 0132 alleviates symptoms of perennial allergic rhinitis in a double-blind, placebo-controlled trial. *Benef Microbes*. 30; 7(5): 649-658, doi: 10.3920/BM2016.0003.
- Imaoka, A., Shima, T., Kato, K., Mizuno, S., Uehara, T., Matsumoto, S. (2008). Anti-inflammatory activity of probiotic Bifidobacterium: Enhancement of IL-10 production in peripheral blood mononuclear cells from ulcerative colitis patients and inhibition of IL-8 secretion in HT-29 cells. *World J Gastroenterol*, 14: 2511-2516, doi: 10.3748/wjg.14.2511.

- Iraporda, C., Errea, A., Romanin, D.E., Cayet, D., Pereyra, E., Pignataro, O., Sirard, J.C., Garrote, G.L., Abraham, A.G., Rumbo, M. (2015). Lactate and short chain fatty acids produced by microbial fermentation downregulate proinflammatory responses in intestinal epithelial cells and myeloid cells. *Immunobiology*, 220: 1161-1169, doi: 10.1016/j.imbio.2015.06.004.
- Iwasaki, K., Maeda, K., Hidaka, K., Nemoto, K., Hirose, Y., Deguchi, S. (2016). Daily Intake of Heat-killed *Lactobacillus plantarum* L-137 Decreases the Probing Depth in Patients Undergoing Supportive Periodontal Therapy. *Oral Health Prev Dent*, 14(3):207-14, doi: 10.3290/j.ohpd.a36099.
- Jin, J, Wu, S., Xie, Y., Liu, H., Gao, X., Zhang, H. (2020). Live and heat-killed cells of *Lactobacillus plantarum* Zhang-LL ease symptoms of chronic ulcerative colitis induced by dextran sulfate sodium in rats. *J Funct Foods*, 71: 103994, doi: 10.1016/j.jff.2020.103994.
- Kamilya, D., Baruah, A., Sangma, T., Chowdhury, S., Pal, P. (2015). Inactivated Probiotic Bacteria Stimulate Cellular Immune Responses of *Catla*, *Catla catla* (Hamilton) *In Vitro*. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 7(2):101-106, doi: 10.1007/s12602-015-9191-9.
- Kamiya, T., Wang, L., Forsythe, P., Goettsche, G., Mao, Y., Wang, Y. (2006). Inhibitory effects of *Lactobacillus reuteri* on visceral pain induced by colorectal distension in Sprague-Dawley rats. *Gut*, 55: 191-196, doi: 10.1136/gut.2005.070987.
- Karimi Ardestani, S., Tafvizi, F., Tajabadi Ebrahimi, M. (2019). Heat-killed probiotic bacteria induce apoptosis of HT-29 human colon adenocarcinoma cell line via the regulation of Bax/Bcl2 and caspases pathway. *Hum Exp Toxicol*, 38(9): 1069-1081, doi: 10.1177/0960327119851255.
- Kawase, M., He, F., Miyazawa, K., Kubota, A., Yoda, K., Hiramatsu, M. (2012). Orally administered heat-killed *Lactobacillus gasseri* TMC0356 can upregulate cell-mediated immunity in senescence-accelerated mice. *FEMS Microbiol Lett*, 326: 125-130, doi: 10.1111/j.1574-6968.2011.02440.x.
- Kim, H., Jeon, B., Kim, W.J., Chung, D-K. (2020). Effect of paraprobiotic prepared from Kimchi-derived *Lactobacillus plantarum* K8 on skin moisturizing activity in human keratinocyte. *J Funct Foods*, 75: 104244, doi: 10.1016/j.jff.2020.104244.
- Kimoto-Nira, H., Mizumachi, K., Okamoto, T., Sasaki, K., Kurisaki, J. (2009). Influence of long-term consumption of a *Lactococcus lactis* strain on the intestinal immunity and intestinal flora of the senescence-accelerated mouse. *Br J Nutr*, 102: 181-185, doi: 10.1017/S0007114508143574.
- Kimoto-Nira, H., Suzuki, C., Kobayashi, M., Sasaki, K., Kurisaki, J., Mizumachi, K. (2007). Anti-ageing effect of a lactococcal strain: Analysis using senescence-accelerated mice. *Br J Nutr*, 98: 1178-1186, doi: 10.1017/S0007114507787469.
- Koh, A., De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Bäckhed, F. (2016). From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*, 165(6): 1332-1345, doi: 10.1016/j.cell.2016.05.041.
- Komano, Y., Shimada, K., Naito, H., Fukao, K., Ishihara, Y., Fujii, T., Kokubo, T., Daida, H. (2018). Efficacy of heat-killed *Lactococcus lactis* JCM 5805 on immunity and fatigue during consecutive high intensity exercise in male athletes: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *J Int Soc Sports Nutr*, 2;15(1): 39, doi: 10.1186/s12970-018-0244-9.
- Lee, M., J., Zang, Z.L., Choi, E.Y., Shin, H.K., Ji, G.E. (2002). Cytoskeleton Reorganization and Cytokine Production of Macrophages by Bifidobacterial Cells and Cell- Free Extracts. *J Microbiol Biotechnol*, 12(3): 398-405.
- Maehata, H., Kobayashi, Y., Mitsuyama, E., Kawase, T., Kuhara, vd. (2019). Heat-killed *Lactobacillus helveticus* strain MCC1848 confers resilience to anxiety or depression-like symptoms caused by subchronic social defeat stress in mice. *Biosci Biotechnol Biochem*, 83(7): 1239-1247, doi: 10.1080/09168451.2019.1591263.
- Maghsood, F., Johari, B., Rohani, M., Madanchi, H., Saltanatpour, Z., Kadivar, M. (2020). Antiproliferative and anti-metastatic potential of high molecular weight secretory molecules from

- probiotic *Lactobacillus reuteri* cell-free supernatant against human colon cancer stem-like cells (HT29-ShE). *Int J Peptide Res Therapeut*, 26: 2619–2631, doi: 10.1007/s10989-020-10049-z.
- Malashree, L., Vishwanath, A., Shivalkar, Y., Prabha, R. (2019). “Postbiotics” - One Step Ahead of Probiotics. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*, 8(01): 2319-7706, doi: 10.20546/ijcmas.2019.801.214.
- Marcial, G., Villena, J., Faller, G., Hensel, A., de Valdéz, G.F. (2017). Exopolysaccharide-producing *Streptococcus thermophilus* CRL1190 reduces the inflammatory response caused by *Helicobacter pylori*. *Benef Microbes*, 30;8(3): 451-461, doi: 10.3920/BM2016.0186.
- Martín, R., Langella, P. (2019). Emerging health concepts in the probiotics field: Streamlining the definitions. *Front Microbiol*, 10: 1047, doi: 10.3389/fmicb.2019.01047.
- Mathewson, N., Jenq, R., Mathew, A., vd. (2016). Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nat Immunol*, 17: 505–513, doi: 10.1038/ni.3400.
- Moradi, M., Mardani, K., Tajik, H. (2019). Characterization and application of postbiotics of *Lactobacillus* spp. on *Listeria monocytogenes* *in vitro* and in food models. *LWT- Food Sci Technol*, 111: 457-464, doi: 10.1016/j.lwt.2019.05.072.
- Moroi, M., Uchi, S., Nakamura, K., Sato, S., vd. (2011). Beneficial effect of a diet containing heat-killed *Lactobacillus paracasei* K71 on adult type atopic dermatitis. *J Dermatol*, 38(2):131-9, doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.00939.x.
- Nakamura F, Ishida Y, Sawada D, vd. (2016). Fragmented Lactic Acid Bacterial Cells Activate Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Ameliorate Dyslipidemia in Obese Mice. *J Agric Food Chem*, 64(12): 2549-2559, doi: 10.1021/acs.jafc.5b05827.
- Nataraj, B. H., Ali, S. A., Behare, P. V., Yadav, H. (2020). Postbiotics-parabiotics: the new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microb Cell Fact*, 19(1): 1-22, doi: 10.1186/s12934-020-01426-w.
- Nishida, K., Sawada, D., Kawai, T., Kuwano, Y., Sugawara, T., Rokutan, K. (2017a). Parapsychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. *J Appl Microbiol*, 123(6): 1561-1570, doi: 10.1111/jam.13594.
- Nishida, K., Sawada, D., Kuwano, Y., Tanaka, H., Sugawara, T., Aoki, Y., Fujiwara, S., Rokutan, K. (2017b). Daily administration of paraprobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates chronic stress-associated symptoms in Japanese medical students. *J Funct Foods*, 36: 112–121, doi: 10.1016/j.jff.2017.06.031.
- Nozari, S., Faridvand, Y., Etesami, A., Ahmad Khan Beiki, M., Miresmaeili Mazrakhondi, S. A., Abdolalizadeh, J. (2019). Potential anticancer effects of cell wall protein fractions from 29 *Lactobacillus paracasei* on human intestinal Caco-2 cell line. *Lett Appl Microbiol*, 69(3): 148-154, doi: 10.1111/lam.13198.
- Obata, Y., Pachnis, V. (2016). The effect of microbiota and immune system on the development and organization of the enteric nervous system. *Gastroenterology*, 151: 836–844, doi: 10.1053/j.gastro.2016.07.044.
- Omarov, T. R., Omarova, L. A., Omarova, V. A., Sarsenova, S. V. (2014). The chronic gastritis, the dysbacteriosis and the use of Hylak forte at the treatment. *Wiad Lek*, 67(2 Pt 2): 365-7.
- Ou, C-C., Lin, S-L., Tsai, J-J., Lin, M-Y. (2011). Heat-Killed Lactic Acid Bacteria Enhance Immunomodulatory Potential by Skewing the Immune Response toward Th1 Polarization. *J Food Sci*, 76(5): 260-267, doi: 10.1111/j.1750-3841.2011.02161.x.
- Palmer, C., Bik, E.M., DiGiulio, D.B., Relman, D.A., Brown, P.O. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biol*, 5(7): e177, doi: 10.1371/journal.pbio.0050177.
- Posadas, G. A., Broadway, P. R., Thornton, J. A., Carroll, J. A., Lawrence, A., vd. (2017). Yeast Pro- and Paraprobiotics have the capability to bind pathogenic bacteria associated with animal disease1. *Translational Anim Sci*, 1(1): 60-68, doi: 10.2527/tas2016.0007.

- Postler, T.S., Ghosh, S. (2017). Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab*, 26(1): 110-130, doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.008.
- Qi, S. R., Cui, Y. J., Liu, J. X., Luo, X., Wang, H. F. (2020). Lactobacillus rhamnosus GG components, SLP, gDNA and CpG, exert protective effects on mouse macrophages upon lipopolysaccharide challenge. *Lett Appl Microbiol*, 70(2): 118-127, doi: 10.1111/lam.13255.
- Rampengan, N.H., Manoppo, J., Warouw, S.M. (2010). Comparison of efficacies between live and killed probiotics in children with lactose malabsorption. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 41: 474-481.
- Riaz Rajoka, M.S., Zhao, H., Mehwish, H.M., Li, N., vd. (2019). Anti-tumor potential of cell free culture supernatant of Lactobacillus rhamnosus strains isolated from human breast milk. *Food Res Int*, 123:286-297, doi: 10.1016/j.foodres.2019.05.002.
- Riwe, M., Reddy, P. (2020). Short chain fatty acids: Postbiotics/metabolites and graft versus host disease colitis. *Semin Hematol*, 57: 1-6., doi: 10.1053/j.seminhematol.2020.06.001.
- Sampson, T.R., Mazmanian, S.K. (2015). Control of brain development, function, and behavior by the microbiome. *Cell Host Microbe*, 17(5): 565–576, doi: 10.1016/j.chom.2015.04.011.
- Sawada, D., Kuwano, Y., Tanaka, H., Hara, H., Uchiyama, Y., vd. (2019). Daily intake of Lactobacillus gasseri CP2305 relieves fatigue and stress-related symptoms in male university Ekiden runners: A double-blind, randomized, and placebo-controlled clinical trial. *J Funct Foods*, 57: 465–476, doi: 10.1016/j.jff.2019.04.022.
- Sawada, D., Sugawara, T., Ishida, Y., Aihara, K., Aoki, Y., Takehara, I., Takano, K. and Fujiwara, S. (2016). Effect of continuous ingestion of a beverage prepared with Lactobacillus gasseri CP2305 inactivated by heat treatment on the regulation of intestinal function. *Food Res Int*, 79: 33–39, doi: 10.1016/j.foodres.2015.11.032.
- Sañudo, A.I., Luque, R., Díaz-Ropero, M.P., Fonollá, J., Bañuelos, Ó. (2017). *In vitro* and *in vivo* anti-microbial activity evaluation of inactivated cells of Lactobacillus salivarius CECT 5713 against Streptococcus mutans. *Arch Oral Biol*, 84: 58-63, doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.09.014.
- Segawa, S., Wakita, Y., Hirata, H., Watari, J. (2008). Oral administration of heat killed Lactobacillus brevis SBC8803 ameliorates alcoholic liver disease in ethanol-containing diet-fed C57BL/6N mice. *Int J Food Microbiol*, 128: 371-377, doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2008.09.023.
- Sharma, M. Shukla, G. (2016). Metabiotics: one step ahead of probiotics; an insight into mechanism involved in anticarcinogenic effect in colorectal cancer. *Front Microbiol*, 7: 1940, doi: 10.3389/fmicb.2016.01940.
- Shenderov, B.A., Sinitsa, A.V., Zakharchenko, M.M., Lang, C. (2020). Methods and techniques used for obtaining and identifying of microbial low molecular weight cellular compounds, metabolites and signaling molecules. In: *Metabiotics*, Springer, Cham, Switzerland, pp. 55-56, Online ISBN: 978-3-030-34167-1, doi: 10.1007/978-3-030-34167-1\_11.
- Singhi, S. C., Kumar, S. (2016). Probiotics in critically ill children. *F1000 Faculty Rev*, 5: 407, doi: 10.12688/f1000research.7630.1.
- Song, M.W., Chung, Y., Kim, K-T., Hong, W.S., Chang, H.J., Paik, H.D. (2020). Probiotic characteristics of Lactobacillus brevis B13-2 isolated from kimchi and investigation of antioxidant and immune-modulating abilities of its heat-killed cells. *LWT*, 128: 109452, doi: 10.1016/j.lwt.2020.109452.
- Tanzer, J.M., Thompson, A., Lang, C., Cooper, B., Hareng, L., Gamert, A., Reindl, A., Pompejus, M. (2010). Caries Inhibition by and Safety of Lactobacillus paracasei DSMZ16671. *J Dent Res*, 89(9): 921-6, doi: 10.1177/0022034510369460.
- Tiptiri-Kourpeti, A., Spyridopoulou, K., Santarmaki, V., Aindelis, G., Tompoulidou, E., Lamprianidou, E.E. (2016). Lactobacillus casei exerts anti-proliferative effects accompanied by apoptotic cell death and up-regulation of TRAIL

- in colon carcinoma cells. *PLoS One*, 11(2):, e0147960, doi: 10.1371/journal.pone.0147960.
- Ueno, N., Fujiya, M., Segawa, S., Nata, T., Moriichi, K., Tanabe, H. (2011). Heat killed body of lactobacillus brevis SBC8803 ameliorates intestinal injury in a murine model of colitis by enhancing the intestinal barrier function. *Inflamm Bowel Dis*, 17: 2235-2250, doi: 10.1002/ibd.21597.
- Varian, B. J., Poutahidis, T., DiBenedictis, B.T., Levkovich, T., vd. (2017). Microbial lysate upregulates host oxytocin. *Brain Behav Immun*, 61: 36-49, doi: 10.1016/j.bbi.2016.11.002.
- Warda, A.K., Rea, K., Fitzgerald, P., Hueston, C., Gonzalez-Tontuero, E., Dinan, T.G., Hill, C. (2019). Heat-killed lactobacilli alter both microbiota composition and behaviour. *Behav Brain Res*, 362, 213-223, doi: 10.1016/j.bbr.2018.12.047.
- Wegh, C., Geerlings, S. Y., Knol, J., Roeselers, G., Belzer, C. (2019). Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *Int J Mol Sci*, 20(19): 4673, doi: 10.3390/ijms20194673.
- Wei, C.L., Wang, S., Yen, J.T., Cheng, Y.F., vd. (2019). Antidepressant-like activities of live and heat-killed *Lactobacillus paracasei* PS23 in chronic corticosterone-treated mice and possible mechanisms. *Brain Res*, 15;1711:202-213, doi: 10.1016/j.brainres.2019.01.025.
- West, R., Roberts, E., Sichel, L.S., Sichel, J. (2013). Improvements in gastrointestinal symptoms among children with autism spectrum disorder receiving the Delpro® Probiotic and immunomodulator formulation. *J Probiotics Health*, 1: 102, doi: 10.4172/2329-8901.1000102.
- Wu, X., Wu, Y., He, L., Wu, L., Wang, X. and Liu, Z. (2018). Effects of the intestinal microbial metabolite butyrate on the development of colorectal cancer. *J Cancer*, 9: 2510-2517, doi: 10.7150/jca.25324.
- Yangılar, F. (2015). Probiyotik mikroorganizmaların biyokoruyucu özelliği. *Uludağ University Journal of The Faculty of Engineering*, 20(1):119-130, doi: 10.17482/uujfe.16850.
- Young, V.B. (2017). The role of the microbiome in human health and disease: an introduction for clinicians. *BMJ*, 356: j831, doi: 10.1136/bmj.j831.
- Zeng, J., Jiang, J., Zhu, W., Chu, Y. (2015). Heat-killed yogurt-containing lactic acid bacteria prevent cytokine-induced barrier disruption in human intestinal Caco-2 cells. *Ann Microbiol*, 66:171-178, doi: 10.1007/s13213-015-1093-2.