

Biyotikler Ailesinin Yeni Üyesi Postbiyotikler

Dilara SAK¹  Günsu SOYKUT² 

¹Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, dilarasak1995@gmail.com (Sorumlu Yazar/Corresponding Author)

²Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, gunsu.soykut@neu.edu.tr

Makale Bilgileri

ÖZ

Makale Geçmişi
Geliş: 19.05.2021
Kabul: 09.07.2021
Yayın: 25.12.2021

Anahtar Kelimeler:
Postbiyotik,
Paraprobioyotik,
Sağlık.

Bu derleme tarzı yazı Google Akademik, PubMed ve ScienceDirect vb. bilimsel veri tabanlarına 'postbiyotik', 'postbiyotik ve sağlık' anahtar kelimelerinin girilmesi üzerine elde edilen güncel literatürden yola çıkarak postbiyotiklerin sağlık üzerindeki potansiyel etkilerinin değerlendirilmesini hedeflemiştir. Canlı mikroorganizmalar tarafından üretilen postbiyotikler, cansız mikrobiyal hücreler, mikrobiyal fraksiyonlar veya hücre lizatları olarak ifade edilmektedir. Aynı zamanda postbiyotik olarak ifade edilen paraprobioyotikler ve fermente edilmiş bebek formülalarının, konakçı sağlığı üzerinde birçok fizyolojik faydası bulunmaktadır. Çocuklarda, yetişkinlerde ve yaşlılarda anti-inflamatuvar, antimikrobiyal, immünomodülatör, anti-obezojenik, anti-kanser, antioksidan, antihipertansif, hipokolesterolemik gibi sağlığı olumlu yönde etkileyen potansiyel etkiler göstermektedir. Ayrıca postbiyotiklerin diğer mikroorganizmalara (probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler) göre ek faydalar sağlayabileceği düşünülmektedir. Postbiyotiklerin bu etkilerini lokal olarak barsak epiteli üzerinden, sistematik olarak organ ve dokular üzerinden gösterdikleri bilinmektedir. Postbiyotiklerin sağlık ile ilişkisini gösteren hayvan ve insan çalışmaları mevcuttur. Postbiyotiklerin etkilerinin detaylı incelendiği (ideal doz, kronik hastalık ilişkisi, olası yan etkileri vb.) in vitro ve in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

New Member of Biotics Family Postbiotics

Article Info

ABSTRACT

Article History
Received: 19.05.2021
Accepted: 09.07.2021
Published: 25.12.2021

Keywords:
Postbiotic,
Paraprobioyotik,
Health.

This review article aimed to evaluate the potential effects of postbiotics on health based on the current literature obtained upon entering the keywords 'postbiotic', 'postbiotic and health' into scientific databases such as Google Scholar, PubMed and ScienceDirect. Postbiotics produced by living microorganisms are expressed as non-living microbial cells, microbial fractions or cell lysates. At the same time, paraprobioyotics and fermented infant formulas expressed as postbiotics have many physiological benefits on host health. It shows potential effects that positively affect health in children, adults and the elderly, such as anti-inflammatory, antimicrobial, immunomodulatory, anti-obesogenic, anti-cancer, antioxidant, antihypertensive and hypocholesterolemic properties. It is also thought that postbiotics may provide additional benefits over other microorganisms (probiotics, prebiotics, synbiotics). It is known that postbiotics show these effects locally on the intestinal epithelium and systematically on organs and tissues. There are animal and human studies showing the relationship between postbiotics and health. There is a need for in vitro and in vivo studies in where the effects of postbiotics will be examined in detail (ideal dose, chronic disease relationship, possible side effects, etc.).

Atıf/Citation: Sak, D. & Soykut, G. (2021). Biyotikler ailesinin yeni üyesi postbiyotikler. *Genel Sağlık Bilimleri Dergisi*, 3(3), 259-272.



This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

İnsan vücudunda 100 trilyondan fazla mikroorganizma yaşamaktadır. Bu mikroorganizmalar mikrobiyota kompozisyonunu etkileyerek insan sağlığına ve birçok hastalığa önemli etkiler sağlamaktadır (Wang et al., 2017). Mikroorganizmalar, konakçıda buldukları bölgeye, yaşına, cinsiyetine, ırkına ve beslenme şekillerine göre farklılık göstermektedir (Hollister et al., 2014).

Fonksiyonel besinlerde bulunan prebiyotikler, probiyotikler, prebiyotik ve probiyotikle kombine olan sinbiyotikler barsak mikrobiyota kompozisyonunu ve aktivitesini düzenlemekte ve aynı zamanda immün yanıtı doğrudan etkileyebilmektedir (Şekil 1.) (Aguilar-Toalá et al., 2018; Wegh et al., 2019).

'Biyotikler', barsak mikrobiyotasına etki ederek konakçı sağlığının daha olumlu yönde olması için kullanılması öngörülen beslenme stratejileri arasında yer almaktadır. Aslında 'biyotik' terimi, Yunanca 'canlılık ile ilgili' anlamına gelen *biōtikós* kelimesinden türetilmiştir ve canlı organizmalar tarafından oluşan öğeler olarak tanımlanmaktadır (Salminen et al., 2019, s. 31-34).

Biyotikler ailesinden biri olan ve tam tanımı konusunda hâlâ bir fikir birliği sağlanmamış olan postbiyotiklerin, fermantasyon işlemi sırasında mikroorganizmalar tarafından üretilen biyoaktif bileşenler olduğu belirtilmektedir (Şekil 1.) (Wegh et al., 2019). Metabiyotik, biyojenik veya metabolit olarak da bilinen postbiyotikler; canlı bakteriler tarafından fermantasyon sırasında ya da bakteriyel lizattan sonra salgılanan çözümler (ürünler veya metabolik yan ürünleri) içermektedir. Bazı bakteri suşlarında toplanmış olan bu tür çözümler faktörlere örnek olarak; kısa zincirli yağ asitleri, enzimler, peptidler, teikoik asitler, peptidoglikan türevi muropeptidler, endo- ve ekzopolisakkaritler, hücre yüzeyi proteinleri, vitaminler, plazmalojenler, pilus tipi yapılar ve organik asitler gösterilmektedir (Cicenia et al., 2014; Aguilar-Toalá et al., 2018).

Postbiyotiklerin sağlığı iyileştirici etkileri ile ilgili mekanizmaları tam olarak bilinmemesine rağmen mikrobiyota homeostazını ve/veya konakçıda sinyal yollarını olumlu yönde etkileyerek antimikrobiyal, anti-inflamatuvar, immünomodülatör, anti-obeziyonik, antihipertansif, anti-kanser (kansere neden olabilecek çoğalmayı önleme etkisi), antioksidan ve hipokolesterolemik ve bunun gibi potansiyel etkiler sağladığı görülmüştür (Sharma ve Shukla, 2016; Tomasik ve Tomasik, 2020). Yeni yaklaşımlar çerçevesinde sağlık üzerindeki olumlu etkilerinin dışında postbiyotiklerin birçok avantajı olduğu ve probiyotiklere göre daha güvenilir alternatifler olabileceği düşünülmektedir (Rad et al., 2020).

Bu derleme tarzı yazıda, Google Akademik, PubMed, ScienceDirect vb. bilimsel veri tabanlarına 'postbiyotik', 'postbiyotik ve sağlık' anahtar kelimeleri yazılmıştır. Bilinen postbiyotik bileşiklerin hastalıklar üzerine etkilerini ve bu etkileri konu alan araştırmaları bir araya getirerek geleceğe yönelik bakış açısı kazandırılması hedeflenmiştir.

Probiyotikler

Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü-Dünya Sağlık Örgütü (FAO-WHO) uzman grubu tarafından yayınlanan konsensüs bildirisine göre probiyotikler, 'yeterli miktarda verildiğinde konakçının sağlığına yardım eden canlı mikroorganizmalar' olarak tanımlanmaktadır (Food Agriculture Organization/World Health Organization [FAO/WHO], 2002). Probiyotiklerin çoğu, esas olarak *Lactobacillus* spp. ve *Bifidobacterium* spp. suşlarını içermektedir. Bu suşlar, genel olarak güvenli kabul edilebilir (GRAS) statüsündedir (O'Toole et al., 2017).

Prebiyotikler

Uluslararası Bilimsel Probiyotikler ve Prebiyotikler Derneği prebiyotiklerin tanımı konusunda, 'konakçı sağlığı üzerinde yarar sağlayan mikroorganizmalar tarafından seçici olarak fermente edilen substrattır' olarak konsensüs bildirmiştir (Gibson et al., 2017). Prebiyotikler yararlı mikroorganizmalar

için besin görevi görerek, insan vücudunda *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi bakteri türlerinin büyümesini, aktivitesini ve sayısını seçici bir şekilde uyardığından dolayı konakçı sağlığı üzerinde iyileştirici özellikler göstermektedir (Gibson ve Roberfroid, 1995).



Şekil 1. Prebiyotikler, Probiyotikler, Sinbiyotikler ve Postbiyotikler: Açıklamaları
Kaynak: Salminen, S., Szajewska, H., & Knol, J. (2019).

Sinbiyotikler

Sinbiyotikler, 'konakçının gastrointestinal sisteminde yararlı canlı mikroorganizmaların hayatta kalmasını ve kolonizasyonunu sağlayan kombine edilmiş probiyotik ve prebiyotik ürünler' olarak tanımlanmaktadır (Food and Agriculture Organization [FAO], 2001; Malik et al., 2016). Bebek ve yetişkinlerin barsak sağlığında olumlu etkiler gösterdiği belirtilmiştir (Burks et al., 2015; Nikbakht et al., 2018).

Postbiyotikler

Biyotikler arasında yeni bir terim olarak bahsedilen postbiyotikler genel olarak probiyotik gibi canlı mikroorganizmalar tarafından üretilen, fermantasyon sırasında konakçı sağlığında olumlu etkiler gösteren, cansız bakteriler veya yan ürünler olarak tanımlanmaktadır (Wegh et al., 2019). Postbiyotiklerin, probiyotikler ve prebiyotikler gibi fonksiyonel ve zenginleştirilmiş besinlerde bulunabileceği belirtilmektedir (Birch et al., 2019; Rad et al., 2020).

Diğer bir yandan postbiyotik terimi, mikrobiyal fermantasyon bileşenleri ile alakalı tüm eş anlamlı sözcükler için şemsiye terim olarak kabul edilmektedir. 'Paraprobioyotikler' ve 'fermente edilmiş bebek formülleri (FIF'ler)' postbiyotikler yerine yaygın olarak kullanılan terimlerdir (Aguilar-Toalá et al., 2018; Wegh et al., 2019). Paraprobioyotikler; diğer bir adıyla hayalet probiyotikler, cansız probiyotikler veya inaktive edilmiş probiyotikler olarak da ifade edilmektedir. Yeterli miktarda verildiğinde konakçıya yarar sağladığı belirtilmektedir (Taverniti ve Guglielmetti, 2011). FIF'ler ise laktik asit üreten veya diğer bakterilerle fermente edilmiş bebek veya devam formülü olarak ifade edilmektedir (Szajewska et al., 2015).

Yapılan bir araştırmada, Ocak 2019 yılına kadar PubMed bilimsel veri tabanındaki probiyotikler ve prebiyotikler ile postbiyotikler hakkında yayınlanan literatürlerin sayıları karşılaştırılmıştır. Barsak mikrobiyotasını düzenlemede önemli etkisi olduğu bilinen probiyotikler ve prebiyotiklerin bildiri sayısı son 40 yılda büyük bir artış göstermiştir. Postbiyotik ürünleri ile ilgili yapılan çalışmalarda ise son beş yılda artış görülmüştür. Bu çalışmaların birçoğunda 'postbiyotikler' terimi yerine postbiyotiklerin tanımına uyan 'paraprobioyotikler', 'cansız mikrobiyal hücreler' ve 'FIF'ler' olarak adlandırılan terimler kullanılmıştır. Bu terimler 1986 yılından sonra ortaya çıkmaya başlamıştır (Wegh et al., 2019).

Barsak mikrobiyotası, ömür boyu konakçı ile birlikte gelişmektedir. Bu nedenle bakteriler, yaşam döngüleri boyunca metabolitler üretmektedir ve bu bileşikler kendi kendine büyümeyi, gelişmeyi, üremeyi, diğer faydalı organizmaların büyümesini, hücreler arası iletişimi ve stres faktörlerine karşı korunmayı sağlamada önemli bir rol oynamaktadır. Canlı bakteriler tarafından veya bakteri lisizinden sonra konakçı ortamına salgılanabilen bu çözünür metabolitlerin bazıları, konakçıdaki hücresel süreçleri ve metabolik yolları değiştirerek ek fizyolojik faydalar sağlamaktadır (Hollister et al., 2014).

Postbiyotiklerin konakçı sağlığı üzerindeki olumlu etkilerinin altında yatan temel bileşiklerin; lipitler (örneğin bütirat, propionat, dimetil asetil türevi plazmalogen), proteinler (örneğin, Laktocepin, p40 molekülü), karbonhidratlar (örneğin, galaktoz bakımından zengin polisakkaritler ve teikoik asitler), vitaminler/kofaktörler (örneğin, B-grubu vitaminler), organik asitler (örneğin, propiyonik ve 3-fenillaktik asit) ve peptidoglikan türevi muropeptitler, lipoteikoik asitler olduğu ifade edilmektedir (Şekil 2.) (Konstantinov et al., 2013; Aguilar-Toalá et al., 2018).

Aslında konakçı sağlığı ve mikrobiyota kompozisyonu üzerinde etkisi olan probiyotik, prebiyotik veya sinbiyotiklerin birçoğu; kısa zincirli yağ asitleri (KZYA'lar), mikrobiyal fraksiyonlar, fonksiyonel proteinler, salgılanmış polisakkaritler, hücre dışı polisakkaritler, hücre lizatları, teikoik asit, peptidoglikan türevi muropeptidler ve pilus tipi yapıların üretimine neden olmaktadır (Gibson ve Roberfroid, 1995; Markowiak ve Ślizewska, 2017; Aguilar-Toalá et al., 2018; Sanders et al., 2019; Suez et al., 2019; O'Grady et al., 2019).

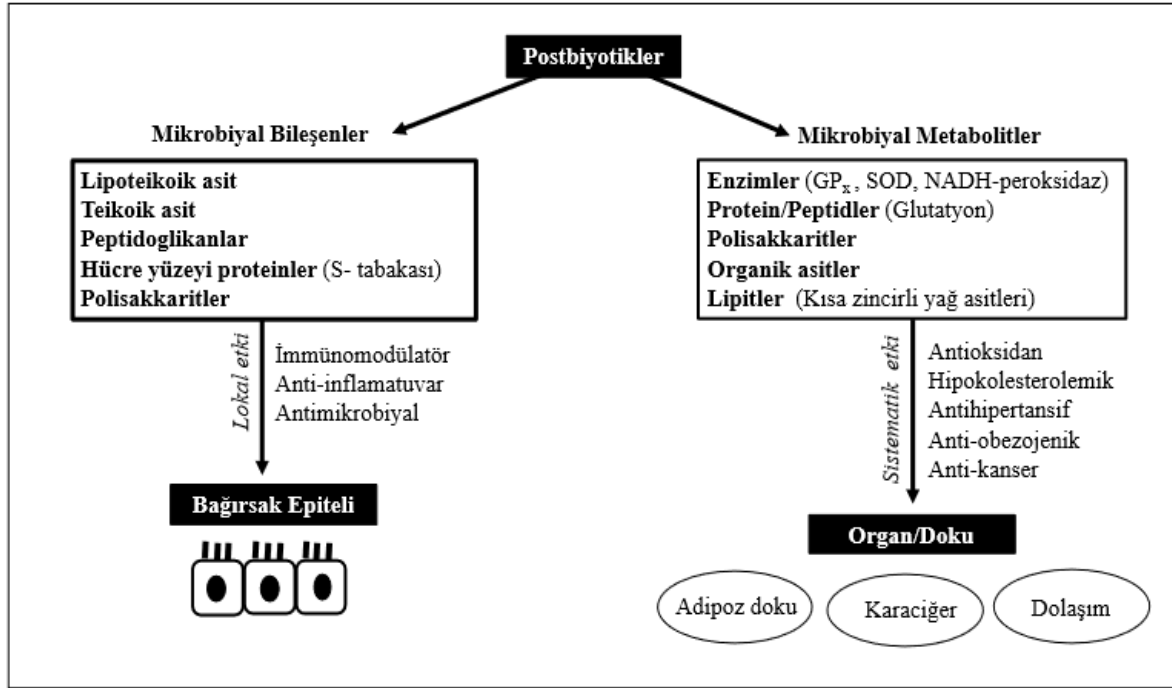
Postbiyotiklerin anti-inflamatuvar, antimikrobiyal, immünomodülatör, anti-obezojenik, anti-kanser, antioksidan, antihipertansif, hipokolesterolemik etkiler sağlaması ve ayrıca mikrobiyal bozulmayı geciktirerek raf ömrünü uzatıcı etkilerinden dolayı besin sanayisinde de kullanılabileninden söz edilerek son zamanlarda dikkatleri üzerine çekmiştir. Şekil 3'te postbiyotiklerin lokal, mikrobiyal ve konakçı sağlığı üzerindeki etkileri gösterilmiştir (Aguilar-Toalá et al., 2018; Nikbakht et al., 2018; Wegh et al., 2019).

Postbiyotiklerin Sağlık Üzerindeki Etkileri ile İlgili Çalışmalar

Postbiyotikler ve İmmünomodülasyon Etkisi

Probiyotiklerin, immün sistemin düzenlenmesinde ve konakçı sağlığında önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir (Kang ve Im., 2015). İmmün sistemi doğuştan ve sonradan kazanılmış immün sistemi olarak ayrılmaktadır. Sonradan kazanılmış immün yanıtı belirli antijenler için spesifik olan B ve T lenfositlerine bağlı iken, doğuştan gelen immün sistemi ise patojenlerde bulunan patojen ilişkili moleküler paternler (PAMP) olarak bilinen yapılara yanıt vermektedir. Patojenlerin birincil yanıtı, PAMP'lara bağlanacak olan kalıp tanıma reseptörleri (PRR) tarafından serbest bırakılmaktadır. İmmün ve epitel hücrelerde bulunan PRR'ler üzerinde en çok çalışılan reseptörlerin Toll benzeri reseptörler (TLR) olduğu belirtilmektedir (Westendorf et al., 2010; Plaza-Diaz et al., 2019).

Doğuştan gelen immün sistemi, nötrofiller, monositler, makrofajlar, dendrit hücreleri, doğal öldürücü hücreler, tamamlayıcılar, sitokinler ve akut fazda konakçıya savunma sağlayan proteinler gibi öğeleri kapsamaktadır. Sitokinler arasında interlökin (IL), interferon (IFN), tümör nekroz faktörü (TNF) ve büyüme dönüşüm faktörü (GTF) bulunmaktadır (Parkin ve Cohen, 2001).



Şekil 2. Bazı Postbiyotikler ve Konakçı Üzerinde Lokal ve Sistemik Olumlu Potansiyel Etkileri
 GP_x: Glutasyon Peroksidaz, SOD: Süperoksit Dismutaz, NAD: Nikotinamid Adenin Dinükleotid.
 Kaynak: Aguilar-Toalá, J. E., Garcia-Varela, R., Garcia, H. S., Mata-Haro, V., González-Córdova, A. F., Vallejo-Cordoba, B., & Hernández-Mendoza A. (2018).

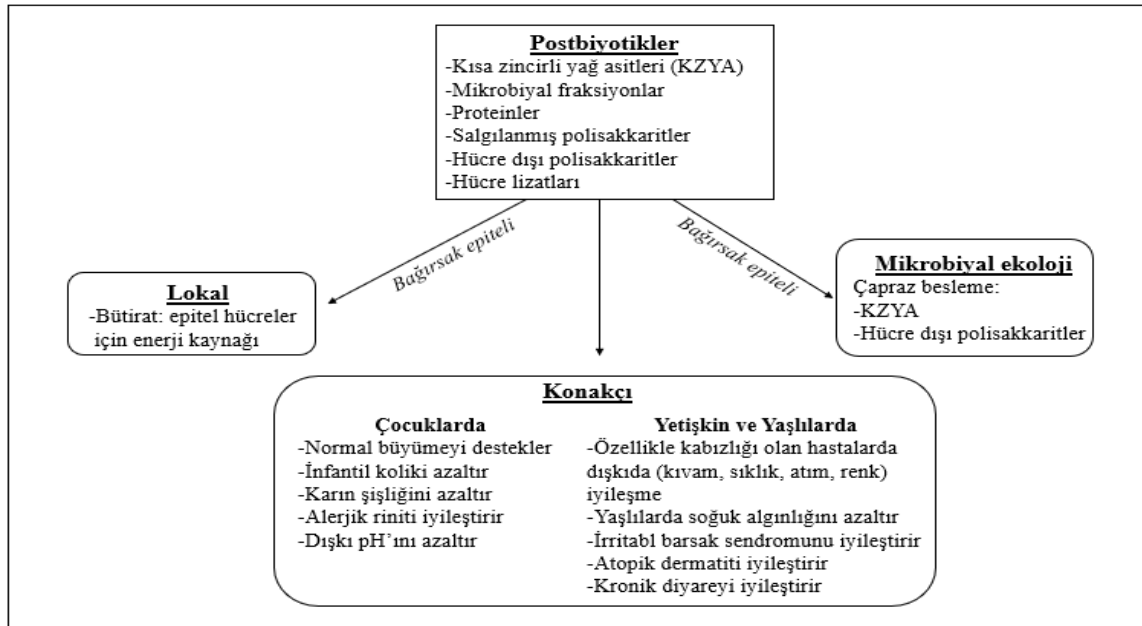
Probiyotikler gibi, postbiyotikler de immün sisteme etki etmektedir. *Shigella flexneri*, insanlarda basilli dizanteri veya şigeloz hastalığına sebep olan bir patojendir. Şigeloz hastalığı çocukluk çağında morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak belirtilmektedir (Kotloff et al., 1999). İnsan monosit hücreleri (THP-1) üzerinde Kim ve ark. (2011) yaptıkları bir çalışmada, *Lactobacillus plantarum* suşunun ürettiği lipoteikoik asit (pLTA), *Shigella flexneri* peptidoglikan (flexPGN) tarafından indüklenen pro-inflamatuvar sinyali zayıflatmıştır. Bu çalışma ile postbiyotiklerin metabolit yan ürünlerinden biri olan lipoteikoik asitin immünomodülasyon etkisi görülmüştür (Kim et al., 2011).

Wang ve ark. (2013) yaptıkları bir diğer çalışmada, postbiyotik olan *L. Casei* Zhang (LCZ), doğuştan kazanılmış immün sistemi üzerinde etki göstermiştir. Ayrıca LCZ, pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu ve TLR transkripsiyonunu (TLR2, TLR3, TLR4 ve TLR9) geliştirerek makrofajların doğuştan gelen immün yanıtını artırmıştır (Wang et al., 2013).

Lactobacilli spp.'den elde edilen postbiyotik bileşiklerin, T yardımcı hücreler 1 (Th1) ile ilişkili sitokin seviyelerini artırması ve Th2 ile ilişkili sitokinleri azaltması nedeniyle immünomodülasyon etkisinin olabileceği görülmüştür (de Almada et al., 2016; Mileti et al., 2009). İmmünomodülasyon yanıtı, *Lactobacillus* bakteri suşlarına göre değişiklik göstermiştir. Dolayısıyla, immünomodülasyon yanıtının suşa bağlı olduğu görülmektedir (Mileti et al., 2009).

Postbiyotikler ve Anti-inflamatuvar Etkisi

İnflamasyon, enfeksiyon ve toksin durumlarında veya hücre yaralanması bölgelerinde lökositlerin ve plazma proteinlerinin birikmesiyle meydana gelen immün sistemin reaksiyonudur. İnflamasyon, enfeksiyon durumunu kontrol eder ve istenilen seviyelerde olduğunda doku onarımını sağlayarak koruyucu etki göstermektedir. Ancak hastalık kontrol edilemediğinde doku hasarına neden olabilmektedir (Generoso et al., 2011).



Şekil 3. Postbiyotiklerin Konakçı Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Kaynak: Wegh, C. A., Geerlings, S. Y., Knol, J., Roeselers, G., & Belzer, C. (2019).

İnfanıl ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada hem probiyotik hem de postbiyotik olan *Lactobacillus rhamnosus* GG suşu kullanılmıştır. Bunun sonucunda infanıl ratlarda bulunan *E. coli* lipopolisakkaritin (LPS) neden olduğu sitokin kaynaklı nötrofil kemoatraktan madde-1 (CINC-1) ve IL-1b proinflatuvar mediatörleri ve sitokinleri azalma eğilimi gösterirken, IL-10 anti-inflatuvar sitokini artmıştır (Li et al., 2009).

İnsan kolonundaki düz kas hücreleri üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise, postbiyotik etki gösteren *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) suşundan açığa çıkan süperantlar, lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı miyojenik hasar oluşturan IL-6 proinflatuvar sitokininin inhibisyonunu sağlamıştır. Bu nedenle LGG metabolitinin insan kolonu düz kası üzerinde anti-inflatuvar bir etki gösterebileceği düşünülmektedir (Cicenia et al., 2016).

Tsilingiri ve ark. (2012) yaptıkları bir çalışmada, inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) tedavisi için probiyotik veya postbiyotik etkisi olan üç farklı *Lactobacillus* suşu içeren besin takviyesi kullanılmıştır. Bunun sonucunda, *L. plantarum* suşu (probiyotik) kullanıldıktan sonra IL-1b proinflatuvar sitokini artış göstermiştir. Ancak *Lactobacillus paracasei* B21060 çözünür yan ürünü (postbiyotik) kullanıldığında dendritik ve epitel hücrelerin inflamatuvar etkisinin inhibe edilebildiği görülmüştür. Bu nedenle probiyotiklerin her zaman İBH için koruyucu olmadığı, akut fazda postbiyotiklerin probiyotiklere göre kullanımının daha güvenilir alternatifler olabileceği sonucuna varılmıştır (Tsilingiri et al., 2012).

Postbiyotiklerin bebek beslenmesindeki önemini gösteren in-vitro ve ex-vivo ortamda yapılan bir çalışmada ise, *Lactobacillus paracasei* CBA L74 tarafından FIF'lerin pro-inflatuvar sitokin salınımını inhibe ettiği bulunmuştur. Ayrıca FIF'lerin kolite ve enterik patojen enfeksiyonuna (*Salmonella*) karşı koruma sağlayabileceği vurgulanmıştır (Zagato et al., 2014).

Postbiyotikler ve Anti-kanser Etkisi

Kolon ve mide bağırsak kanser türleri, kanserden korunmak amacıyla kullanılan kimyasallar ile önlenilmektedir (Bazuro et al., 2008). Kanserden korunmak amacıyla kullanılan probiyotiklerin kolon kanser riskini azaltabileceği belirtilmektedir (Rafter, 2003).

L. paracasei IMPC2.1 ve *L. rhamnosus* GG postbiyotikleri, kanser hücresi üzerinde anti-proliferatif ve pro-apoptotik etki göstermiştir. Isıyla inaktive edilmiş hücreler, hücre duvarı, peptidoglikan ve sitoplazmatik fraksiyonlar gibi birçok farklı postbiyotik *Lactobacillus* fraksiyonları, insan kanser hücrelerine karşı anti-kanser etki gösterebilmektedir (Orlando et al., 2012).

Çeşitli *Lactobacillus* suşlarının immünomodülatör ve anti-inflamatuvar etkileri dışında anti-kanser etkilerinden de bahsedilmektedir (Orlando et al., 2012). *Lactobacillus casei* ATCC 393 suşu fermente edilmiş sütlerde ve bazı besinlerde bulunmaktadır. İnsan ve fare kolonu üzerinde yapılan bir çalışmada, sonike edilmiş hücre süspansiyonu (hücre lizat) olan *Lactobacillus casei* ATCC 393 suşunun kolon kanseri hücreleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Bunun sonucunda kolon kanseri hücreleri üzerinde pro-apoptotik hücre ölümüne neden olarak kanser hücresinin büyümesini inhibe ettiği görülmüştür. Ayrıca farelerde %80 oranında tümör büyümesini azaltmıştır. Bu etkileri ile anti-proliferatif, anti-tümör ve inhibitör etkiler sağlayabileceği bulunmuştur. Bu nedenle fonksiyonel besinlerde *Lactobacillus casei* ATCC 393 suşunun kullanılmasının önemli olabileceği vurgulanmıştır (Tiptiri-Kourpeti et al., 2016).

Wang ve ark. (2014) yaptıkları bir çalışmada ise *Lactobacillus plantarum* 70810 suşunun sentezlediği hücreye bağlı ekzopolisakkaritlerin (c-EPS) (postbiyotik), kolon kanserine neden olan HT-29 tümör hücreleri üzerinde anti-tümör aktivitesine sahip olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar *L. plantarum* tarafından üretilen c-EPS 70810 'un fonksiyonel besinler ve doğal anti-tümör ilaçlarda kullanılabileceğini belirtmektedir (Wang et al., 2014).

Postbiyotikler ve Hipokolesterolemik Etkisi

Kan kolesterol seviyelerindeki artış kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Bu nedenle, kan kolesterol seviyelerini azaltmak için besin takviyeleri geliştirilmeye başlanmıştır. Besinlerde bulunan çözüner posa, bitki steroidleri ve probiyotiklerin artmış kolesterol seviyesini düşürmede etkili olabileceği belirtilmektedir (Sindhu ve Khetarpaul, 2003; Bosch et al., 2014).

Shin ve ark. (2010) ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, *Bifidobacterium longum* SPM1207 suşu hücre lizatının, kolesterol düşürücü ajan olarak kullanılabileceği bulunmuştur. Ratlarda yüksek kolesterol diyet uygulanmasıyla dışkılarında azalmış su ve kuru dışkı olduğu görülmüştür. Ancak *Bifidobacterium longum* SPM1207 suşu (postbiyotik) kullanıldığında fekal su içeriğinde artışa neden olduğu için hipokolesterolemik etki sağlayabileceği bildirilmiştir. Üzerinde çalışılan bu postbiyotik ile ratların serumundaki toplam kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri ve aterosklerotik indeksi düşmüştür (Shin et al., 2010).

Postbiyotikler ve Diyare Üzerindeki Etkisi

Diyare/İshal, barsak hareketinin artması, dışkı kıvamındaki değişiklikler, distansiyon, karın ağrısı ve tamamlanmamış dışkılama hissi ile ilişkili bir gastrointestinal bozukluktur. Isı inaktive edilmiş ve liyofilizasyon (dondurarak kurutma) işlemi görmüş *Lactobacillus acidophilus* LB suşu (Fransa'da üretilen Lacteol Fort) postbiyotik olarak ishal tedavisi üzerinde kullanılmıştır. Bu çalışma sonucunda, cansız *Lactobacillus* suşunun canlı *Lactobacillus* suşuna göre ishal tedavisinde daha etkili olduğu bulunmuştur (Xiao et al., 2003). Ayrıca Lacteol Fort'un viral veya bakteriyel kaynaklı ishali çocukların tedavisinde, hastalığın süresini azalttığı ve dışkı kıvamını iyileştirdiği vurgulanmıştır (Liévin-Le Moal et al., 2007). İrritabl barsak sendromu nedeniyle ishali olan 297 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada, postbiyotik içeren Lacteol'un ağrıyı, şişkinliği, haftalık dışkı sayısını ve dışkı inkontinans oranını azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı gözlenmiştir (Tarrerias et al., 2011).

Sawada ve ark. (2016) yaptığı bir diğer çalışmada, ısıyla inaktive edilmiş *L. gasseri* CP2305 suşunu içeren fermente süt kullanılmıştır. Çalışma sonucunda üç hafta süreyle dışkılama ve dışkı özelliklerinde (renk ve tonu) iyileşmeler meydana geldiği görülmüştür (Sawada et al., 2016).

Son olarak, FIF'lerin bifidojenik etkileri arttırabileceği, immünomodülatör etkiler gösterebileceği ve potansiyel olarak akut ishalin tedavisine yardımcı olabileceği varsayılmaktadır. Sekretuar İmmünoglobulin A (SIgA) ve antipoliyovirüs IgA düzeylerinde pozitif etkiler gösteren FIF, ayrıca çocuklarda akut diyarenin yaygın bir nedeni olan rotavirüs IgA'yı da azaltabilmektedir (Campeotto et al., 2011).

Postbiyotikler ve Antioksidan Etkisi

Çeşitli kronik hastalıkların nedenlerinden birisi oksidatif strestir. Oksidasyon işlemi yoluyla reaktif oksidatif türlerin (ROS) artmasıyla oksidatif stres oluşmaktadır. Oksidasyon reaksiyonları, eşlenmemiş elektrona sahip serbest radikaller (hidrojen peroksit gibi) üretebilmektedir (Mishra et al., 2015). Yoğurdun fermente edilmesiyle oluşan *Streptococcus salivarius* ssp. *thermophilus* ve *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* suşları sitotoksositeye neden olan hidrojen peroksitlere karşı antioksidan etki göstermiştir (Ou et al., 2006).

İn-vitro olarak Kim ve ark. (2006) yaptığı bir çalışmada, insan kaynaklı *Lactobacillus* hücre içi içeriklerinin (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus jonsonii*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus brevis*) hidroksil radikali temizleme ve glutatyon peroksidaz (GP_X) etkisiyle antioksidan özellik göstermiştir (Kim et al., 2006).

Laboratuvar ortamında geleneksel yoğurttan ayrılmış olan *Lactobacillus casei* ssp. *casei* SY13 ve *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* LJJ suşlarının hücre içi içeriklerinin antioksidan özellik gösterdiği bulunmuştur (Zhang et al., 2011).

Yedi *Bifidobacterium*, 11 *Lactobacillus*, 6 *Lactococcus* ve 10 *Streptococcus thermophilus* suşları ile yapılan bir çalışmada ise, yüksek seviyede hücre içi glutatyon (TGSH) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi ile antioksidan özellik görüldüğü belirtilmiştir. Bu çalışma sonucunda antioksidatif özelliklerin suşun türüne göre farklılık gösterdiği ve oksidatif strese ilişkili çeşitli hastalıkların önlenmesine katkı sağlayabileceği vurgulanmıştır (Amaretti et al., 2013).

Postbiyotikler ve Anti-obeziyonik Etkisi

Laktik asit bakterileri (LAB) ve metabolitlerinden peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptörün (PPAR) agonistileri olan PPAR α ve PPAR γ üretilebilmektedir. Nükleer reseptör ailesinin üyesi olan PPAR'lar ligand aracılığı ile aktifleşen transkripsiyon faktörleridir (Grygiel-Górniak, 2014).

PPAR'ın aktifleşmesiyle dislipidemi dahil olmak üzere metabolik bozukluklarda iyileşme görülmüştür. Obez fare modeli üzerinde yapılan bir çalışmada, 12 hafta boyunca parçalarına ayrılmış *Lactobacillus amylovorus* CP1563 suşu kullanıldığında en yüksek PPAR α/γ agonistik etkisi görülmüştür. Bu sayede obez farelerin plazmasında LDL-kolesterol ve trigliserit seviyelerinin azaldığı, ateroskleroz indeksinin önemli ölçüde azaldığı ve plazma yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol seviyesini arttığı bulunmuştur (Nakamura et al., 2016). PPAR γ , yağ dokusunda yüksek orandadır ve adiposit farklılaşması, lipit depolanması ve glikoz metabolizması gibi metabolik süreçlerin düzenlenmesinde önemli olduğu ifade edilmektedir (Semple et al., 2006). Bu çalışma ile *Lactobacillus amylovorus* CP1563 postbiyotiğinin metabolik sendrom üzerindeki olumlu etkilerinden dolayı obeziteyi önleyici etkisi vurgulanmıştır (Nakamura et al., 2016).

Postbiyotikler ve Antimikrobiyal Etkisi

Kareem ve ark. (2014) yaptıkları bir çalışmada, inülin ile takviye edilmiş *L. plantarum* suşu tarafından üretilen postbiyotiklerin inhibe edici aktivitesine bakılmıştır. Bunun sonucunda farklı seviyelerde inülin takviye edilerek üretilen *L. plantarum* RG11, RG14, RI11, UL4, TL1 ve RS5 postbiyotiklerinin hem gram pozitif hem de gram negatif patojenik bakterilerin çoğalmasını inhibe ettiği gözlenmiştir. Ayrıca, postbiyotik ve inülin karışımlarının sinerjistik etkisi nedeniyle tek başına

kullanılan postbiyotiklerden daha güçlü bir inhibitör aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir (Kareem et al., 2014).

Postbiyotikler ve Laktoz İntoleransı

Laktoz intoleransı, laktozun sindirilip emilmesini sağlayan laktaz enziminin eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bu hastalık, laktoz alındıktan sonra gaz, bulantı, kusma, karın ağrısı, karın şişliği ve ishal gibi semptomların varlığı ve pozitif hidrojen nefes testi (HBT) ile tespit edilebilmektedir. Rampengan ve arkadaşlarının (2010) laktoz intoleransı olan çocuklar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, HBT testi ile birlikte postbiyotik (Dialac) ve probiyotik (Lacidofil) kullanılmıştır. Dialac'ın Lacidofil gibi HBT puanında azalma sağladığı görülmüştür. Bu nedenle araştırma sonucunda hem probiyotik hem de postbiyotik kullanımının laktoz intoleransı olan çocukların tedavisinde potansiyel olarak etkili olabileceği belirtilmiştir (Rampengan et al., 2010).

Postbiyotikler ve Solunum Yolu Hastalıkları

Probiyotikler, alerjik rinit, soğuk algınlığı, astım ve zatürre gibi solunum yolu hastalıkları üzerinde etkili olabilmektedir. Bu mikroorganizmalar, hastalık semptomlarını azaltmak ve hastaların yaşam kalitesini artırmak için kullanılmaktadır. Bir çalışmada, kalıcı alerjik rinit teşhisi konan hastalarda *L. paracasei* postbiyotiği kullanımı ile immünoglobulin E (IgE) sentezi baskılanmıştır. Bu nedenle bu postbiyotiğin alternatif bir tedavi seçeneği olabileceği ve hastalığın semptomlarını hafifletebileceği görülmüştür. Bahsedilen postbiyotik ile hastalığın şiddeti ve sıklığı hafifletilerek hastaların yaşam kalitesinde artış sağlanmıştır. Ayrıca bu çalışma sonucunda, mikroorganizmaların sağlık üzerinde yararlarının sağlanmasında hücre canlılığının önemli olmadığı, hücre duvarının bütünlüğünün daha önemli olduğu belirtilmiştir (Peng ve Hsu, 2005).

Zhu ve ark. (2012) alerjik rinitli hamsterlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, postbiyotiklerden *Enterococcus faecalis* FK-23'ün (LFK) kullanımı ile immün yanıtın düzenlendiği ve nazal alerjiler üzerinde olumlu etkiler sağlanabileceği görülmüştür. LFK tedavisi ile burun kaşıntısında, hapşırma sıklığında ve eozinofillerin burun mukozasına girişinde azalma sağlanmıştır. Bu çalışma sonucunda kullanılan LFK postbiyotiği ile düzenleyici T hücreleri, Th1 ve Th2 yanıtlarının azaldığı, IgE üretimi ve eozinofiller gibi efektör hücrelerin aktivitelerinin baskılandığı bulunmuştur (Zhu et al., 2012).

Geleneksel Kore yemeği Kimchi'den izole edilen spesifik *Lactobacillus* türleri üzerinde yapılan bir çalışmada, *Lactobacillus plantarum* ve *Lactobacillus curvatus* postbiyotiklerinin solunum yolları aşırı duyarlılığının tipik semptomlarını hafiflettiği ve immün yanıtını düzenlediği bulunmuştur. Bunu da immün yanıtta yer alan protein Foxp3 ve IL-10 indüklenmesi ile gerçekleştirmiştir (Hong et al., 2010).

Bir diğer çalışmada ise *L. pentosus* b240 postbiyotiği kullanılmıştır. Çalışma sonucunda kullanılan postbiyotik süşunun yaşlı bireylerde bağışıklık sistemini güçlendirici etki sağladığı ve enfeksiyona karşı direnci arttırdığı bulunmuştur. Ayrıca yaşlı bireylerde soğuk algınlığı insidansında azalma ve genel olarak sağlık durumunda iyileşme görülmüştür. Ancak bu etkilerin immünolojik mekanizması halen araştırılmaktadır (Shinkai et al., 2013).

Özetle tüm bu çalışmalar doğrultusunda postbiyotiklerin İBH, ishal tedavisinde ve raf ömrünün daha uzun olmasından dolayı besin sanayisinde kullanımının canlı mikroorganizmalardan probiyotiklere göre daha güvenilir alternatiflerden biri olabileceği vurgulanmaktadır (Tsilingiri et al., 2012; Xiao et al., 2003; Aguilar-Toalá et al., 2018).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Postbiyotikler, canlı bakteriler tarafından salgılanan veya bakteriyel parçalanmadan sonra açığa çıkan metabolitleri ve/veya hücre duvarı bileşenlerini içermektedir. Ancak postbiyotiklerin tam tanımı konusunda uzman bir konsensüse ihtiyaç vardır. Kesin mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemesine rağmen konakçı sağlığı üzerinde potansiyel anti-inflamatuvar, immünomodülatör, anti-obezojenik, antihipertansif, hipokolesterolemik, antimikrobiyal, anti-kanser ve antioksidan aktivitelerine sahip olması nedeniyle dikkat çekmiştir. Bu nedenle postbiyotiklerin sağlık üzerindeki etkilerini detaylı değerlendiren daha fazla in vivo ve in vitro çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek

Finansal destek yoktur.

Yazar Katkıları

Tasarım/Design: D.S., G.S.; Veri toplama veya veri girişi yapma/Data collection or processing: D.S., G.S.; Analiz ve yorum/Analysis or interpretation: D.S., G.S.; Literatür tarama/Literature search: D.S.; Yazma/Writing: D.S., G.S.

KAYNAKÇA

- 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 in Food Science & Technology*, 75, 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.03.00>
- Amaretti, A., Di Nunzio, M., Pompei, A., Raimondi, S., Rossi, M., & Bordoni, A. (2013). Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: In vitro and in vivo activities. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 97(2), 809-817. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4241-7>
- Bazuro, G. E., Torino, F., Gasparini, G., & Capurso, L. (2008). Chemoprevention in gastrointestinal adenocarcinoma: For few but not for all? *Minerva Gastroenterol Dietol*, 54(4), 429-444. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00101.2014>
- Birch, C. S., & Bonwick, G. A. (2019). Ensuring the future of functional foods. *International Journal of Food Science & Technology*, 54(5), 1467-1485. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14060>
- Bosch, M., Fuentes, M. C., Audivert, S., Bonachera, M. A., Peiró, S., & Cuñé, J. (2014). Lactobacillus plantarum CECT 7527, 7528 and 7529: probiotic candidates to reduce cholesterol levels. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94(4), 803-809. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6467>
- Burks, A. W., Harthoorn, L. F., Van Ampting, M. T., Oude Nijhuis, M. M., Langford, J. E., Wopereis, H., Goldberg S. B., Ong P. Y., Essink B. J., Scott R. B., & Harvey B. M. (2015). Synbiotics- supplemented amino acid- based formula supports adequate growth in cow's milk allergic infants. *Pediatric Allergy and Immunology*, 26(4), 316-322. <https://doi.org/10.1111/pai.12390>
- Campeotto, F., Suau, A., Kapel, N., Magne, F., Viallon, V., Ferraris, L., Waligora-Dupriet A. J., Soulaïnes P., Leroux B., Kalach N., Dupont C., & Butel M. J. (2011). A fermented formula in pre-term infants: Clinical tolerance, gut microbiota, down-regulation of faecal calprotectin and up-regulation of faecal secretory IgA. *British Journal of Nutrition*, 105(12), 1843-1851. <https://doi.org/10.1017/S0007114510005702>
- Cicenia, A., Santangelo, F., Gambardella, L., Pallotta, L., Iebba, V., Scirocco, A., Marignani M., Tellan G., Carabotti M., Corazziari E. S. Schippa S., & Severi C. (2016). Protective role of postbiotic mediators secreted by Lactobacillus rhamnosus GG versus lipopolysaccharide-induced damage in human colonic smooth muscle cells. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 50, 140-144. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000681>
- Cicenia, A., Scirocco, A., Carabotti, M., Pallotta, L., Marignani, M., & Severi, C. (2014). Postbiotic Activities of Lactobacilli-derived Factors. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 48, S18–S22. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000231>

- de Almada, C. N., Almada C. N., Martinez, R. C., & Sant'Ana, A. S. (2016). Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends in Food Science & Technology*, 58, 96-114. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.09.011>
- Food and Agriculture Organization (FAO). (2001). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. <http://pc.ilele.hk/public/pdf/20190225/bd3689dfc2fd663bb36def1b672ce0a4.pdf>. Erişim Tarihi: 10 Şubat 2021.
- Food and Agriculture Organization /World Health Organization (FAO/WHO). (2002). *Probiotics in food. Health and nutritional properties and guidelines for evaluation*. https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf. Erişim Tarihi: 10 Şubat 2021.
- Generoso, S. V., Viana, M. L., Santos, R. G., Arantes, R. M., Martins, F. S., Nicoli, J. R., Machado J.A. N., Correia M. I. T. D., & Cardoso V. N. (2011). Protection against increased intestinal permeability and bacterial translocation induced by intestinal obstruction in mice treated with viable and heat-killed *Saccharomyces boulardii*. *European Journal of Nutrition*, 50(4), 261-269. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0134-7>
- Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reime, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., Cani, P. D., Verbeke, K., & Reid, G. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 14(8), 491. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>
- Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. (1995). Dietary modulation of the human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *The Journal of Nutrition*, 125(6), 1401-1412. <https://sci-hub.mkxa.top/10.1038/nrgastro.2017>
- Grygiel-Górniak, B. (2014). Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: Nutritional and clinical implications-a review. *Nutrition Journal*, 13(1), 17. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-17>
- Hollister, E. B., Gao, C., & Versalovic, J. (2014). Compositional and functional features of the gastrointestinal microbiome and their effects on human health. *Gastroenterology*, 146(6), 1449-1458. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.01.052>
- Hong, H. J., Kim, E., Cho, D., & Kim, T. S. (2010). Differential suppression of heat-killed lactobacilli isolated from kimchi, a Korean traditional food, on airway hyper-responsiveness in mice. *Journal of Clinical Immunology*, 30(3), 449-458. <https://doi.org/10.1007/s10875-010-9375-8>
- Kang, H. J., & Im, S. H. (2015). Probiotics as an immune modulator. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 61, 103-105. <https://doi.org/10.3177/jnsv.61.S103>
- Kareem, K. Y., Ling, F. H., Chwen, L. T., Foong, O. M., & Asmara, S. A. (2014). Inhibitory activity of postbiotic produced by strains of *Lactobacillus plantarum* using reconstituted media supplemented with inulin. *Gut Pathogens*, 6(1), 23. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-6-23>
- Kim, H. G., Lee, S. Y., Kim, N. R., Lee, H. Y., Ko, M. Y., Jung, B. J., Kim, C. M., Lee, J. M., Park, J. H., Han, S. H., & Chung, D. K. (2011). *Lactobacillus plantarum* lipoteichoic acid down-regulated *Shigella flexneri* peptidoglycan-induced inflammation. *Molecular Immunology*, 48(4), 382-391. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.07.011>
- Kim, H. S., Chae, H. S., Jeong, S. G., Ham, J. S., Im, S. K., Ahn, C. N., & Lee, J. M. (2006). In vitro antioxidative properties of lactobacilli. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 19(2), 262-265. <https://doi.org/10.5713/ajas.2006.262>
- Konstantinov, S. R., Kuipers, E. J., & Peppelenbosch, M. P. (2013). Functional genomic analyses of the gut microbiota for CRC screening. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 10(12), 741. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.178>
- Kotloff, K. L., Winickoff, J. P., Ivanoff, B., Clemens, J. D., Swerdlow, D. L., Sansonetti, P. J., Adak, G. K., & Levine, M. M. (1999). Global burden of *Shigella* infections: Implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bulletin of the World Health Organization*, 77(8), 651. PMID: 10516787 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10516787/>
- Li, N., Russell, W. M., Douglas-Escobar, M., Hauser, N., Lopez, M., & Neu, J. (2009). Live and heat-killed *Lactobacillus rhamnosus* GG: effects on proinflammatory and anti-inflammatory cytokines/chemokines in gastrostomy-fed infant rats. *Pediatric Research*, 66(2), 203-207. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181aabd4f>
- Liévin-Le Moal, V., Sarrazin-Davila, L. E., & Servin, A. L. (2007). An experimental study and a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the antisecretory activity of *Lactobacillus acidophilus* strain LB against nonrotavirus diarrhea. *Pediatrics*, 120(4), 795-803. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2930>
- Malik, J. K., Ahmad, A. H., Kalpana, S., Prakash, A., & Gupta, R. C. (2016). Synbiotics. *Nutraceuticals*, (Chapter 57), 811-822. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802147-7.00057-7>

- Markowiak, P., & Ślizewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021. <https://doi.org/10.3390/nu9091021>
- Mileti, E., Matteoli, G., Iliev, I. D., & Rescigno, M. (2009). Comparison of the immunomodulatory properties of three probiotic strains of Lactobacilli using complex culture systems: prediction for in vivo efficacy. *PLoS One*, 4(9), 7056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007056>
- Mishra, V., Shah, C., Mokashe, N., Chavan, R., Yadav, H., & Prajapati, J. (2015). Probiotics as Potential Antioxidants: A Systematic Review. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(14), 3615–3626. <https://doi.org/10.1021/jf506326t>
- Nakamura, F., Ishida, Y., Sawada, D., Ashida, N., Sugawara, T., Sakai, M., Goto, T., Kawada, T., & Fujiwara, S. (2016). Fragmented lactic Acid bacterial cells activate peroxisome proliferator-activated receptors and ameliorate Dyslipidemia in obese mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 64(12), 2549-2559. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b05827>
- Nikbakht, E., Khalesi, S., Singh, I., Williams, L. T., West, N. P., & Colson, N. (2018). Effect of probiotics and synbiotics on blood glucose: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *European Journal of Nutrition*, 57(1), 95-106. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1300-3>
- O'Grady, J., O'Connor, E. M., & Shanahan, F. (2019). Review article: dietary fibre in the era of microbiome science. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 49(5), 506-515. <https://doi.org/10.1111/apt.15129>
- O'Toole, P. W., Marchesi, J. R., & Hill, C. (2017). Next-generation probiotics: the spectrum from probiotics to live biotherapeutics. *Nature Microbiology*, 2(5), 1-6. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2017.57>
- Orlando, A., Refolo, M. G., Messa, C., Amati, L., Lavermicocca, P., Guerra, V., & Russo, F. (2012). Antiproliferative and proapoptotic effects of viable or heat-killed Lactobacillus paracasei IMPC2. 1 and Lactobacillus rhamnosus GG in HGC-27 gastric and DLD-1 colon cell lines. *Nutrition and Cancer*, 64(7), 1103-1111. <https://doi.org/10.1080/01635581.2012.717676>
- Ou, C., Ko, J., & Lin, M. (2006). Antioxidative effects of intracellular extracts of yogurt bacteria on lipid peroxidation and intestine 407 cells. *Journal of Food and Drug Analysis*, 14(3), 304-310. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.2474>
- Parkin, J., & Cohen, B. (2001). An overview of the immune system. *The Lancet*, 357(9270), 1777-1789. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)04904-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)04904-7)
- Peng, G. C., & Hsu, C. H. (2005). The efficacy and safety of heat-killed Lactobacillus paracasei for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatric Allergy and Immunology*, 16(5), 433-438. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00284.x>
- Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of action of probiotics. *Advances in Nutrition*, 10(1), S49–S66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>
- Rad, A. H., Maleki, L. A., Kafil, H. S., Zavoštiti, H. F., & Abbasi, A. (2020). Postbiotics as novel health-promoting ingredients in functional foods. *Health Promotion Perspectives*, 10(1), 3. <https://doi.org/10.15171/hpp.2020.02>
- Rafter, J. (2003). Probiotics and colon cancer. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17(5), 849-859. [https://doi.org/10.1016/s1521-6918\(03\)00056-8](https://doi.org/10.1016/s1521-6918(03)00056-8)
- Rampengan, N. H., Manoppo, J., & Warouw, S. M. (2010). Comparison of efficacies between live and killed probiotics in children with lactose malabsorption. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 41(2), 474-481. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20578532/>
- Salminen, S., Szajewska, H., & Knol, J. (2019). The biotics family in early life. <https://nutriciaprofessionals.gr/wp-content/uploads/2021/01/Biotics-Book.pdf>. Erişim Tarihi: 10 Şubat 2021.
- Sanders, M. E., Merenstein, D. J., Reid, G., Gibson, G. R., & Rastall, R. A. (2019). Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(10), 605-616. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>
- Sawada, D., Sugawara, T., Ishida, Y., Aihara, K., Aoki, Y., Takehara, I., Takano K., & 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 Research International*, 79, 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.11.032>
- Seemple, R. K., Chatterjee, V. K. K., & O'Rahilly, S. (2006). PPAR γ and human metabolic disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(3), 581-589. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b05827>
- Sharma, M., & Shukla, G. (2016). Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer. *Frontiers in Microbiology*, 7, 1970. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01940>
- Shin, H. S., Park, S. Y., Lee, D. K., Kim, S. A., An, H. M., Kim, J. R., Kim M. J., Cha M. G., Lee S. W., Kim K. J., Lee K. O., & Ha, N. J. (2010). Hypocholesterolemic effect of sonication-killed Bifidobacterium longum isolated from healthy adult Koreans in high cholesterol fed rats. *Archives of Pharmacal Research*, 33(9), 1425-1431. <https://doi.org/10.1007/s12272-010-0917>

- Shinkai, S., Toba, M., Saito, T., Sato, I., Tsubouchi, M., Taira, K., & Fukaya, T. (2013). Immunoprotective effects of oral intake of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 in elderly adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 109(10), 1856-1865. <https://doi.org/10.1017/S0007114512003753>
- Sindhu, S. C., & Khetarpaul, N. (2003). Effect of feeding probiotic fermented indigenous food mixture on serum cholesterol levels in mice. *Nutrition Research*, 23(8), 1071-1080. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(03\)00087-3](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(03)00087-3)
- Suez, J., Zmora, N., Segal, E., & Elinav, E. (2019). The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Medicine*, 25(5), 716-729. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>
- Szajewska, H., Skórka, A., & Piścick-Lech, M. (2015). Fermented infant formulas without live bacteria: A systematic review. *The European Journal of Pediatrics*. 174, 1413-1420. <https://doi.org/10.1007/s00431-015-2629-y>
- Tarrerias, A. L., Costil, V., Vicari, F., Letard, J. C., Adenis-Lamarre, P. Aisène, A., Batistelli, D., Bonnaud, G., Carpentier, S., Dalbiès, P., Ecuier, S, Etienne, J., Fantoli, M., Grunberg, B., Lannoy, P., Lapuelle, J., Margulies, A., Neumeier, M., Rouillon, J. M., Schmets, L., Pingannaud, M. P., Coulom P., Kholer F., & Canard, J. M. (2011). The effect of inactivated *Lactobacillus* LB fermented culture medium on symptom severity: observational investigation in 297 patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestive Diseases*, 29(6), 588-591. <https://doi.org/10.1159/000332987>
- Taverniti, V., & Guglielmetti, S. (2011). The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). *Genes & Nutrition*, 6(3), 261. <https://doi.org/10.1007/s12263-011-0218-x>
- Tiptiri-Kourpeti, A., Spyridopoulou, K., Santarmaki, V., Aindelis, G., Tompoulidou, E. Lamprianidou, E. E., Saxami, G., Ypsilantis, P., Lampri, E. S., Simopoulos, C., Kotsianidis, I., Galanis, A., Kourkoutas, Y., Dimitrellou, D., & Chlichlia, K. (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), 147960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147960>
- Tomasik, P., & Tomasik, P. (2020). Probiotics, Non-Dairy Prebiotics and Postbiotics in Nutrition. *Applied Sciences*, 10(4), 1470. <https://doi.org/10.3390/app10041470>
- Tsilingiri, K., Barbosa, T., Penna, G., Caprioli, F., Sonzogni, A., Viale, G., & Rescigno M. (2012). Probiotic and postbiotic activity in health and disease: comparison on a novel polarised ex-vivo organ culture model. *Gut*, 61(7), 1007-1015. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300971>
- Wang, B., Yao, M., Lv, L., Ling, Z., & Li, L. (2017). The human microbiota in health and disease. *Engineering*, 3(1), 71-82. <https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008>
- Wang, K., Li, W., Rui, X., Chen, X., Jiang, M., & Dong, M. (2014). Characterization of a novel exopolysaccharide with antitumor activity from *Lactobacillus plantarum* 70810. *International Journal of Biological Macromolecules*, 63, 133-139. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2013.10.036>
- Wang, Y., Xie, J., Wang, N., Li, Y., Sun, X., Zhang, Y., & Zhang, H. (2013). *Lactobacillus casei* Zhang modulate cytokine and Toll- like receptor expression and beneficially regulate poly I: C- induced immune responses in RAW264. 7 macrophages. *Microbiology and Immunology*, 57(1), 54-62. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.516.x>
- Wegh, C. A., Geerlings, S. Y., Knol, J., Roeselers, G., & Belzer, C. (2019). Postbiotics and Their Potential Applications in Early Life Nutrition and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(19), 4673. <https://doi.org/10.3390/ijms20194673>
- Westendorf, A. M., Fleissner, D., Hansen, W., & Buer, J. (2010). T cells, dendritic cells and epithelial cells in intestinal homeostasis. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(1), 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2009.08.009>
- Xiao, S. D., De Zhang, Z., Lu, H., Jiang, S. H., Liu, H. Y., Wang, G. S., Xu, G. M., Zhang Z. B., Lin G. J., & Wang G. L. (2003). Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB in patients with chronic diarrhea. *Advances in Therapy*, 20(5), 253-260. <https://doi.org/10.1007/BF02849854>
- Zagato, E., Mileti, E., Massimiliano, L., Fasano, F., Budelli, A., Penna, G., & Rescigno M. (2014). *Lactobacillus paracasei* CBA L74 metabolic products and fermented milk for infant formula have anti-inflammatory activity on dendritic cells in vitro and protective effects against colitis and an enteric pathogen in vivo. *PLoS One*, 9(2), 87615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087615>
- Zhang, S., Liu, L., Su, Y., Li, H., Sun, Q., Liang, X., & Lv., J. (2011). Antioxidative activity of lactic acid bacteria in yogurt. *African Journal of Microbiology Research*, 5(29), 5194-5201. <https://sci-hub.mkssa.top/10.5897/ajmr11.997>
- Zhu, L., Shimada, T., Chen, R., Lu, M., Zhang, Q., Lu, W., Yin, M., Enomoto, T., & Cheng, L. (2012). Effects of lysed *Enterococcus faecalis* FK-23 on experimental allergic rhinitis in a murine model. *Journal of Biomedical Research*, 26(3), 226-234. <https://doi.org/10.7555/JBR.26.20120023>

EXTENDED ABSTRACT

A large number of microorganisms live in the human body. These microorganisms are important for human health and are associated with many diseases as they affect the gut microbiota composition of the host (Hollister et al., 2014; Wang et al., 2017). It is known that probiotics have potential positive health effects on the host health as they affect the gut microbiota (Salminen et al., 2019, p.31-34). In the recent years some studies have shown the effects of postbiotics, which are derived from living microorganisms. Postbiotics are expressed as a new term, apart from the effects of known live microorganisms (probiotic, prebiotic, synbiotic) on the host health (Li et al., 2009; Cicienia et al., 2016; Tsilingiri et al., 2012; Zagato et al., 2014; Shin et al., 2010; Nakamura et al., 2016). In this review article, terms substituting postbiotics, and postbiotics were investigated within scientific databases such as PubMed, ScienceDirect and Google Scholar using keywords such as 'postbiotics', 'postbiotics and health'. The aim of the study is to give an insight to the newly introduced term postbiotics, and further review the possible health effects of postbiotics on the host health.

Postbiotics include metabolites and/or cell wall components secreted by living microorganisms or released after bacterial lysis. However, to this day there is no consensus on the definition of postbiotics yet (Tomasik and Tomasik, 2020; Sharma and Shukla, 2016). Postbiotics are considered as functional foods as they contain bioactive components. In addition, postbiotics might be expressed as paraprobiotics, meaning inactive probiotics or inactivated probiotics, and infant or follow-on formulation (FIF) producing lactic acid or fermented with other bacteria. Postbiotics, which have emerged as a new term among probiotics family in recent years, have been found to have many potential positive effects on the host health (Aguilar-Toalá et al., 2018; Wegh et al., 2019). Postbiotics, which are divided into microbial components and metabolites, can provide positive effects on the host health. Many studies had shown that postbiotics might exert anti-inflammatory, antimicrobial, immunomodulatory, anti-obesogenic, anti-cancer, antioxidant, antihypertensive, hypocholesterolemic effects in children, adults and the elderly populations (Aguilar-Toalá et al., 2018). However, the molecular mechanisms of these effects are yet to be known. The local effects of postbiotics such as lipoteichoic acids, teichoic acids, peptidoglycans, cell surface proteins and polysaccharides had shown to be effective on the gut epithelium (Wegh et al., 2019; Nikbakht et al., 2018).

Different studies which had shown potential positive effects of postbiotics had presented that the effects differ depending on the strain and host used. In studies regarding anti-inflammatory effects of postbiotics showed, that changes in Th1 and Th2 cytokine levels helped improvement of TLR transcription and reduced pro-inflammatory signals. (Mileti et al., 2009; Wang et al., 2013; de Almada et al., 2016). In another study, postbiotics provided anti-inflammatory effects by reducing IL-6 and IL-1 secretion and increasing anti-inflammatory cytokines such as IL-10 release (Li et al., 2009; Cicienia et al., 2016). It had been stated that postbiotics may be more reliable alternatives to probiotics in terms of their anti-inflammatory effect, especially in inflammatory bowel disease (Tsilingiri et al., 2012). Anti-inflammatory effects of postbiotics had been found in different age population as it had been found that FIFs, inhibited pro-inflammatory cytokine release in children and thus protect against colitis and enteric pathogenic infections such as Salmonella (Zagato et al., 2014). Moreover, postbiotics have been shown to have an immunomodulation effect, as they increase the immune response (Wang et al., 2013). It had also been observed that postbiotics might have anti-cancer properties (Orlando et al., 2012). Postbiotics had shown to inhibit colon cancer cell proliferation and have pro-apoptotic effects on cancer cells (Tiptiri-Kourpeti et al., 2016). In addition, postbiotics had shown to scavenge free radicals and increase antioxidant enzyme activity including glutathione peroxidase and superoxide dismutase. By this effect, it had been suggested that postbiotics can possibly be effective at reducing the risk of diseases linked with oxidative stress (Kim et al., 2006; Amaretti et al., 2013). Furthermore, studies had shown that postbiotics also reduce total cholesterol and LDL cholesterol levels possibly by suppressing cholesterol synthesis enzyme secretion and reducing cholesterol absorption and therefore showed hypocholesterolemic effects (Shin et al., 2010). In addition, postbiotics possibly had anti-obesogenic effects by affecting PPAR α and PPAR γ levels and regulating adipocyte differentiation and lipid storage (Nakamura et al., 2016).

As a result, although an expert consensus is needed on the exact definition of postbiotics, the literature review regarding postbiotics has shown possible positive effects on the host health. Postbiotics may have potential anti-inflammatory, immunomodulatory, anti-obesogenic, antihypertensive, hypocholesterolemic, antimicrobial, anti-cancer and antioxidant activities on the host health, although their exact molecular mechanisms are still not fully known. Therefore, more in vivo and in vitro studies are needed to evaluate further effects of postbiotics on health with mechanistic insights.