

DERLEME / REVIEW

# Probiyotiklerin Türleri, Etki Mekanizmaları ve Metabolik Etkileri: Güncel Bir Bakış

## Types, Mechanisms of Action, and Metabolic Effects of Probiotics: A Current Overview

Tuğba İDUĞ<sup>1</sup>, Hilal HIZLI GÜLDEMİR<sup>2</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognози Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Eskişehir, Türkiye

Geliş tarihi/Received: 28.09.2023

Kabul tarihi/Accepted: 01.04.2024

### Sorumlu Yazar/Corresponding Author:

Tuğba İDUĞ, Dr. Öğr. Üyesi

İstanbul Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Göztepe Mah. Atatürk Cad. No: 40 Beykoz/İstanbul  
Türkiye

E-posta: tugbaidug@gmail.com

ORCID: 0000-0001-8241-647X

Hilal HIZLI GÜLDEMİR, Dr. Öğr. Üyesi

ORCID: 0000-0002-3951-5023

### Öz

Probiyotikler insanlarda özellikle bağırsak mikrobiyal dengesini düzenleyerek sağlık üzerinde olumlu etkiler gösterir. Probiyotikler, yeterli miktarda tüketildiğinde konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar çeşitlilik gösterse de en önemli grubunu *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri oluşturur. Probiyotikler patojen bakterilerin sayısını azaltmak için epitel yüzeye tutunma, kolonizasyon, bağırsıklığı düzenleme, mikrobiyom modülasyonu, bağırsak epitel bariyer fonksiyonunun iyileştirilmesi ve antimikrobiyal etki gösterme gibi mekanizmalar üzerinden etkilerini gösterir. Beklenen etki bir veya birkaç mekanizmanın birlikte çalışmasıyla ortaya çıkar. Probiyotik mikroorganizmaların patojen özellik göstermeme, safra tuzlarına direnç, epitel yüzeye tutunma ve gastrointestinal sistemde kolonize olabilme, immünmodülasyon, metabolik etki kabiliyeti ve teknolojik süreçlere dayanıklılık gibi özelliklere sahip olmaları gerekir. Probiyotiklerin etki mekanizmalarından bazıları aydınlatılmış olsa da gösterdikleri birçok biyolojik aktivitenin mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır. Bu nedenle daha kapsamlı çalışmalar yapılarak araştırmaların artırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Probiyotikler, etki mekanizması, mikroorganizma, immünmodülasyon.

### Abstract

Probiotics have positive effects on health, especially by regulating the microbial balance in the human intestine. Probiotics are live microorganisms that provide health benefits to the host when consumed in sufficient amounts. Although the multiple microorganisms are used as probiotics, the most important groups are *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* species. Probiotics reduce the number of pathogenic bacteria by attaching and colonizing the epithelial surface, regulating immunity, microbiome modulation, improving intestinal epithelial barrier function and antimicrobial action. The expected effect occurs with one or a combination of mechanisms. Probiotic microorganisms must be non-pathogenic, resistant to bile salts, adhere to the epithelial surface and colonize the gastrointestinal tract, immunomodulation, have metabolic activity, and be resistant to technological processes. While certain probiotic mechanisms of action have been clarified, the mechanisms underlying the majority of their biological activities are not fully understood. Consequently, further investigation is required through the implementation of more comprehensive studies.

**Keywords:** Probiotics, mechanism of action, microorganism, immunomodulation.

### 1. Giriş

Probiyotik kelimesi, Yunanca bir terim olup “yaşam için” anlamına gelmektedir. İlk olarak Lilly ve arkadaşları tarafından “bir mikroorganizma tarafından salgılanarak diğer bir mikroorganizmanın çoğalmasını uyarıcı maddeler” olarak tanımlanmıştır (1). Probiyotikler, yeterli miktarda tüketildiğinde konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır (2). Sindirim sistemimizin mikrobiyal dengesi ile sağlıklı yaşam arasında ilişki olduğu bilinmektedir (3). Probiyotiklerin global marketteki pazar payı 2019 yılında 48,88 milyar dolardır ve 2027 yılına kadar 94,48 milyar dolara ulaşacağı tahmin edilmektedir (4).

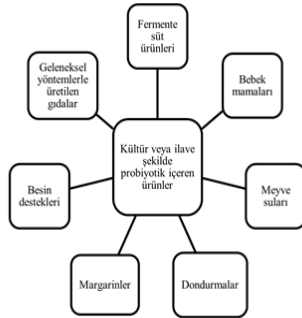
Yaygın olarak kullanılan probiyotikler *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* cinsleri içinde yer almaktadır. Ancak her iki cinsin de tüm suşları probiyotik özellik göstermez. *Enterococcus*, *Bacillus*, *Saccharomyces*, *Streptococcus* gibi cinslerin içinde de probiyotik olarak değerlendirilen suşlar bulunmaktadır. Bununla birlikte probiyotik olarak tanımlanan suş sayısı her geçen gün artmaktadır (Tablo 1) (2, 5, 6). Bu kapsamda

değerlendirildiğinde, probiyotik potansiyeli taşıyan mikroorganizmaların sahip olması istenen patojen özellik göstermemesi, mide asidi ve safra tuzuna dayanıklı olması, bağırsak epitel dokularına tutunması, gastrointestinal sistemde kolonize olması gibi birtakım özellikler vardır (Tablo 2) (2, 7).

Probiyotik bakterilerin büyüme ve gelişmesini seçici olarak sağlayan, aktivitelerini artıran, ince bağırsakta sindirilemeyen karbonhidrat türlerine ise probiyotik adı verilir. Probiyotik ve prebiyotikleri birlikte bulduran ürünlere ise “simbiyotik” denilmektedir (8). En yaygın bulunan prebiyotikler, orta uzunlukta zincir yapısındaki karbonhidratlar olan oligosakkaritlerdir ve bunlar içinde en çok araştırılan ise fruktoz polimeri olan inüldür. İnülin genellikle bifidojenik prebiyotik olarak bilinir (9). Diğer bazı prebiyotik çeşitlerine fruktooligosakkaritler, galaktooligosakkaritler, isomaltooligosakkaritler ve palatinoz örnek gösterilebilir. Fruktooligosakkaritler (FOS) bal, soğan, çavdar, kuşkonmaz, muz ve yulaf gibi

besinlerde bol bulunmaktadır ve fruktozil transferaz enzimi ile sükrözdan elde edilir. Galaktooligosakkaritler (GOS), anne sütü ve inek sütünde bulunmaktadır ve  $\beta$ -galaktosidazın transgalaktozilasyonu ile laktozdan elde edilir. İsomaltooligosakkaritler ise miso, soya ve bal gibi fermente gıdalarda bulunur. Palatinoz;  $\alpha$ -1,6 glikozid bağı ile bağlanan glikoz ve fruktoz polimeri iken siklodekstrinler  $\alpha$ -1,4 glikozid bağları ile dairesel bağlanmış glikoz polimerleridir (8).

Gıda endüstrisinde bu tip ürünler probiyotik veya simbiyotik içeriğe sahip gerek kültür gerekse ilave olarak içeren formlar şeklinde piyasaya sunulmaktadır. Probiyotiklerin gıda endüstrisinde tüketime sunulma şekilleri Şekil 1'de gösterilmiştir (5, 10-12). Probiyotikler, insan ve hayvanlarda gastrointestinal sistemin mikrobiyal dengesini düzenleyerek yarar sağlar. Probiyotiklerin patojen bakterilerin sayısını azaltmak için epitel yüzeye tutunma, kolonizasyon, bağıışıklığın düzenlenmesi, mikrobiyom modülasyonu, bağırsak epitel bariyer fonksiyonun iyileştirilmesi ve antimikrobiyal etki gösterme gibi mekanizmaları vardır (10, 13). Probiyotiklerin etki mekanizmalarını gösterebilmeleri için öncelikle patojen olmamaları, bağırsağa canlı ulaşmaları ve bağırsakta çoğalabilmeleri gereklidir. Ayrıca gıdaların işlenmesi sırasında teknolojik süreçlere dayanıklılık göstererek canlı kalabilmeleri önemlidir (11, 12). Probiyotiklerin spesifik özellikleri ve etki mekanizmaları hakkında bazı güncel yaklaşımlar aşağıda açıklanmıştır.



Şekil 1. Kültür veya ilave şekilde probiyotik içeren ürünler (5, 10-12)

### 1.1. Patojen Özellik Göstermeme

İnsan kaynaklı suşların kullanımı ve konakçı ile etkileşim süreci insan tüketimi için tasarlanmış ürünlerde önem arz etmektedir. Örneğin; probiyotik ürünlerde yaygın olarak kullanılan *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacterium* gibi laktik asit bakterisi suşları aynı zamanda normal bağırsak mikroflorasının da üyeleridir. Probiyotik endüstrisinde yaygın olarak kullanılan bir maya türü olan *Saccharomyces boulardii* insan orijinli olmayan bir mikroorganizmadır. Ancak *S. boulardii* mide asit ortamına direnç, düşük pH'ta yaşayabilme, antimikrobiyal madde üretme, patojenlerle rekabet, bağıışıklık modülasyonu gibi probiyotik etkinliği sağlayan fizyolojik ve fenotipik özelliklere sahiptir (14, 15). Dikkat edilmesi gereken bir diğer nokta ise antibiyotik direnç genlerini taşıyıp aktarabilen ve intestinal sistemin mukus yapısına zarar verebilen suşların probiyotik ürünlerde yer almamasıdır (15).

Tablo 1. Probiyotik Üretiminde Kullanılan Mikroorganizmalar (2, 5, 6)

<b>Lactobacillus türleri</b>	<i>Lactobacillus cellobiosus</i> <i>L. delbrueckii gasserii</i> <i>L. brevis</i> <i>L. acidophilus</i> <i>L. reuteri</i> , <i>L. curvatus</i> <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> <i>L. johnsonii</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. helveticus</i> <i>L. salivarius</i> , <i>L. sporogenes</i> <i>L. paracasei</i> <i>L. paracasei subsp. Paracasei</i> G15 <i>L. casei</i> <i>L. sakei</i> <i>L. kefir</i> DH5 <i>L. reuteri</i> GMNL-263 <i>L. gasserii</i>
<b>Bifidobacterium türleri</b>	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> <i>B. breve</i> <i>B. bifidum</i> <i>B. longum</i> <i>B. infantis</i> <i>B. longum</i> <i>B. thermophilum</i> <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> <i>B. animalis</i> subsp. <i>Lactis</i> CECT 8145, BB-12, INL1 <i>B. longum</i> subsp. <i>Infantis</i> CCUG 52486 <i>B. pseudocatenulatum</i> G7 <i>B. pseudocatenulatum</i> G4
<b>Bacillus türleri</b>	<i>Bacillus subtilis</i> <i>B. pumilus</i> <i>B. lentus</i> <i>B. licheniformis</i> <i>B. coagulans</i>
<b>Pediococcus türleri</b>	<i>Pediococcus cerevisiae</i> <i>P. acidilactici</i> <i>P. pentosaceus</i>
<b>Streptococcus türleri</b>	<i>Streptococcus thermophilus</i> <i>S. intermedius</i> <i>S. salivarius</i>
<b>Bacteriodes türleri</b>	<i>Bacteriodes capillus</i> <i>B. suis</i> <i>B. rumincola</i> <i>B. amylophilus</i>
<b>Propionibacterium türleri</b>	<i>Propionibacterium shermanii</i> , <i>P. freudenreichii</i>
<b>Leuconostoc türleri</b>	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> ssp. <i>mesenteroides</i>
<b>Enterococcus türleri</b>	<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Diğer türler</b>	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> <i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> <i>Lacticaseibacillus casei</i> <i>Limosilactobacillus reuteri</i> <i>Limosilactobacillus fermentum</i> <i>Levilactobacillus brevis</i> <i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>Cremoris</i> <i>Akkermansia muciphila</i>
<b>Küfler</b>	<i>Aspergillus niger</i> <i>A. oryzae</i>
<b>Mayalar</b>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Candida torulopsis</i>

**Tablo 2. Probiyotik Potansiyeli Taşıyan Mikroorganizmaların Sahip Olması İstenen Özellikler (2, 7)**

Tercihen insan orijinli olması
Patojen özellik göstermemesi
Mide asidi ve safra tuzuna dayanıklı olması
Bağırsak epitel dokularına tutunması
Gastrointestinal sistemde kolonize olması
Antimikrobiyal bileşikler üretebilmesi
İmmün cevabı stimüle edebilmesi
Metabolik etki kabiliyeti olması (kolesterolü düşürme, laktaz aktivitesi, vitamin üretimi)
Gıdaların işlenmesi sırasında uygulanan teknolojik süreçlere dayanabilmesi

### 1.2. Gastrik Asit ve Safra Tuzlarına Direnç

Probiyotik olarak kullanılacak bir mikroorganizmanın, sindirim sisteminden geçişi sırasında canlı kalabilmesi gereklidir. Bağırsakta safra tuzlarını tolere edebilmek için protein ve yağ asidi sentezleyebilir, koruyucu biyopolimerler üretebilir veya safra tuzlarını hidroliz eden bir enzim (kolilglisin hidrolaz) salgılayabilirler. Genel olarak *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin çoğu bu enzime sahiptir. Bu enzimin lipit emilimi, kolesterol metabolizması, inflamasyon yanıtın düzenlenmesi gibi çeşitli metabolik süreçlere katıldığı belirlenmiştir (16, 17). Bu mikroorganizmaların gastrik asit ve safra tuzlarına karşı daha iyi korunabilmeleri amacıyla ayrıca çeşitli kaplama ve mikrokapsülasyon uygulamaları da geliştirilmektedir (18, 19).

### 1.3. Epitel Yüzeğe Tutunma

Probiyotik mikroorganizmalarda intestinal epitel yüzeylere tutunabilme yeteneği intestinal bölgede kolonize olabilmelerinde, patojen mikroorganizmaların tutunmasını engellemede, bağırsıklığın düzenlenmesi, hasarlı mukozanın iyileştirilmesinde, etkin bir probiyotik aktivite sağlayabilmede kritik önem taşımaktadır (20). Canlı probiyotik kültürler bağırsağa ulaştıklarında peristaltik hareketler nedeniyle bağırsaktan kayıp gitmemeleri için mukus tabakasına ve epitel hücrelere yapışması gereklidir. Mukus, bağırsak epitelini kaplayan mukozal bezler ve goblet hücrelerinden salgılanan jel benzeri yapılardır. Bağırsaktaki ilk temas yeri olması nedeniyle mukus bağlayıcı proteinlerle buraya tutunabilme önemli bir özelliktir (21). Bu mukus tabakası kolonize olan probiyotiklerle birlikte sadece fiziksel bariyer özelliği göstermeyip aynı zamanda bağırsak homeostazına katkı sağlayan düzenleyici sinyaller iletebilen karmaşık bir yapıdır. Probiyotiklerin epitel yüzeye tutunması ve yapışması ile patojen bakterilerin tutunması ve kolonizasyonu ihtimali azalır. Bu durum bağırsak enfeksiyonlarının önlenmesi için önemlidir (22, 23). Bakterilerin epitel yüzeye tutunmasına spesifik bazı proteinlerin aracı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca suşlara göre farklılık göstermekle birlikte karbonhidratlar ve Ca<sup>2+</sup> gibi bazı iyonlar da tutunmada görev yapabilir (7, 24). Bununla birlikte tutunma işlevi sadece bağırsaklar için değil, ürogenital sistem ve ağız florası için de faydalı bir etkidir (25).

Tutunma işlevinin araştırılmasında genellikle insan kolon adenokarsinomu (CaCo-2), insan kolon kanseri (HT-29) gibi doku kültürleri, ekstraselüler matriks (ESM), mukus glikoproteinleri içeren hücre tabakaları kullanılır. Enterosit farklılaşma biçimi açıkça ayırt edilemediği için CaCo-2 ve HT-29 hücre tabakaları tercih edilir (25, 26). Diğer tabakalara

nazaran bağlayıcı doku hücrelerini çevreleyen ve epitel altında bulunan ESM ise kararlı bir yapıdır. Bazı patojen mikroorganizmaların ESM'e yapıştığı bilinmektedir ve bu bakterileri engelleyerek bu tabakaya yapışma *Lactobacillus crispatus* gibi bazı türler üzerinde karakterize edilmiştir (27).

Türler arası farklılık göstermekle birlikte epitel yüzeye tutunmaya etki eden faktörler şunlar olabilir (25, 26):

- Proteazla muamele yapışmayı azaltır.
- Prebiyotiklerin varlığı probiyotiklerin büyümesini ve bağırsakta modülasyonunu uyaran dolaylı substratlar olarak görev yapar. Böylece hem kolonizasyonu hem de tutunmayı teşvik ederler.
- Mukus yüzeye yapışmada hidrofobik etkileşimler rol oynayabilir.
- Düşük pH yapışmayı olumsuz etkiler, nötr pH'da en iyi yapışma gözlenir.
- *Lactobacillus* türlerinde yapışma, ilave edilen bakteri konsantrasyonundan etkilenir.
- Yağ asitlerinin varlığı ve konsantrasyonları yapışmayı olumsuz etkiler.

### 1.4. Kolonizasyon

Konağın doğal florasının patojenler için bir bariyer oluşturmaya destek olmak probiyotik bakterilerin en önemli fonksiyonlarından biridir. Bu sebeple probiyotik mikroorganizma seçiminde patojen aktivitesinin engellenmesi önemli bir kriterdir. Birçok probiyotik suş; hidrojen peroksit, organik asit, diasetil, biyosülfaktan gibi maddeler veya bakteriyosin gibi bir ya da birkaç antimikrobiyal madde üreterek, bağırsak epitel hücrelerine patojen bakterilerin tutunmasını engelleyerek bu görevi yerine getirmektedir (2, 6, 13). Epitelde S-tabakada (*Eubacteria* ve *Archaeobacteria* familyalarının birçok türünde hücre duvarının dış yüzeyinde bulunan katman) bulunan hücre yüzey proteinleri bakterilerde yaygın olarak bulunur. Tutunma, moleküler seçicilik veya iyon tuzakları gibi fonksiyonlardan S-tabaka proteinleri sorumludur. İntestinal mikroflorada substratlar veya reseptörler için yarış olması S-tabaka proteinlerinin çeşitliliğini sağlar (11, 12). Probiyotikler ise tutunma sağlandıktan sonra kolonize olmayı destekleyici etki gösterir. Farklı konsantrasyonlarda probiyotiklerle yapılan çalışmalarda, probiyotiklerle birlikte probiyotiklerin de alınmasının kolonizasyonu artırıcı etkisinin olduğu görülmüştür (9, 16).

### 1.5. Metabolik Etki

Kalın bağırsaklarımız bağırsak mikrobiyotası olarak adlandırılan karmaşık bir topluluk oluşturan trilyonlarca bakteriye ev sahipliği yapar. Bağırsak mikrobiyotasının metabolik aktivitesi, örneğin mikropsuz (germ-free) hayvanlarda yapılan çalışmalarda kanıtlandığı üzere, konakçı homeostazının ve sağlığının korunmasında önemlidir. Bir mikrobiyotanın varlığı hayati önem taşır ve bileşimindeki farklılıklar konak fenotipinde değişikliklere neden olabilecek metabolik değişimlere neden olur. Bağırsak mikrobiyomu son derece değişkendir ve perinatal dönemden yaşam süresi boyunca esas olarak maternal mikrobiyota, doğum şekli, diyet, antibiyotik ve/veya diğer ilaçların kullanımı gibi çevresel uyaranlarla sürekli olarak yeniden şekillenir (28).

Probiyotik suşlar hidrojen peroksit, organik asitler, bakteriyosinler salgılayarak patojen mikroorganizmaların çoğalmasını inhibe eder. Hidrolitik enzim aktivitesi sonucu ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri bağırsak lümeninde pH'ı düşürür. Bu durumda patojen mikroorganizmaların çoğalmasının engellendiği ve antibakteriyel etkinin ortaya çıktığı bildirilmiştir (3, 23). Probiyotikler ayrıca folik asit, biotin, pantotenik asit gibi vitaminler, glikozidazlar, galaktosidazlar gibi sindirim enzimleri üreterek çeşitli farmakolojik etkiler gösterebilir. Probiyotik bakteriler, özellikle laktik asit bakterileri ve bifidobakteriler, konakçıda eksik olabilecek proteazlar, lipazlar, esterazlar ve amilazlar tarafından katalize edilen farklı metabolik aktivitelere sahiptir. Probiyotik bakteriler ayrıca  $\beta$ -galaktosidaz (laktaz) enzimleri üretir ve laktoz intoleransını azaltır. Bakteriler daha sonra laktozdan üretilen glikoz ve galaktozu kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürür. Besinlerdeki sindirilemeyen oligosakkaritler probiyotik bakterilerin büyümesini ve biyoaktif bileşiklerin üretimini uyaran bağırsak mikroflorası için değerli prebiyotiklerdir. Probiyotik oligosakkaritlerin ve probiyotik bakterilerin simbiyotik etkinliğinin kronik kabızlık ve irritabl bağırsak sendromunu azaltan, savunma mekanizmalarını uyaran immünooglobulinlerin sentezi ve özellikle demir ve kalsiyum gibi minerallerin emiliminin teşvik edilmesi gibi bir dizi faydalı etkiyi desteklediğine inanılmaktadır (6, 10, 22).

Probiyotikler ayrıca kan glukoz düzeyini de farklı parametreler üzerinden etkileyebilirler. Glikozile hemoglobin (HbA1c) değerini ve postprandiyal glikoz seviyesini düşürerek kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesinde, ayrıca kolesterol ve yüksek dansiteli lipoprotein (LDL) değerlerini düşürerek lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görev alabilmektedirler (1, 29).

Birçok probiyotiğin sahip olduğu genel biyolojik aktivitenin yanı sıra bazı etkinlikler suşlara özgün olabilmektedir. Bu etkinlikler hayvanlar üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir. Antibiyotik kullanımına bağlı diyarenin önlenmesinde *Lactobacillus acidophilus* CL1285, *L. casei* LBC80R, *L. rhamnosus* CLR2, *L. casei* DN114001 ve *L. reuteri* 55730 suşları etkinlik gösterirken irritabl bağırsak sendromuna bağlı karın ağrısının giderilmesinde *Bacillus coagulans* MTCC5260 *L. plantarum* 299v, *S. boulardii* CNCM I-745 ve *S. cerevisiae* CNCM I-3856 etkinlik göstermiştir. Gastrointestinal sorunlar dışında *L. paracasei* Lpc-37, *L. plantarum* LP12407, *L. plantarum* LP12418 ve *L. plantarum* LP12151 suşlarının stresle ilişkili anksiyete ve depresyon davranışlarını azalttığı ve *L. johnsonii* 3121 ve *L. rhamnosus* 86 suşlarının ise kolesterolü düşürdüğü çalışmalarda gözlemlenmiştir (30-33).

#### 1.6. İmmünmodülasyon

İmmünmodülasyon probiyotiklerin en önemli etki mekanizmalarından biridir. Ancak bu etkinin tam olarak nasıl ortaya çıktığı ayrıntılı olarak aydınlatılmamıştır. Etkinin ortaya çıkmasında birden fazla mekanizmanın etkin olabileceği değerlendirilmektedir. Çalışmalarda probiyotiklerin bağışıklık ile ilgili genlerin ekspresyonu ile nükleer faktör kappa B (NF- $\kappa$ B), mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK), interlökin (IL)-6, IL-8, IL-10 tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$  gibi biyobelirteçlerin sinyal yollarına etki ederek bağışıklık cevabının oluşmasında rol oynadığı bulunmuştur (13, 34). Probiyotikler bu etkiyi

dentritik hücreleri özgün bir şekilde uyararak T hücrelerini farklı şekilde polarize ederek gösteriyor olabilir. Birkaç *Lactobacillus rhamnosus* suşunun T hücrelerini indükleyerek irritabl bağırsak sendromu ve multiple skleroz gibi bazı kronik inflamatuvar hastalıkların klinik semptomlarını iyileştirebildiği gösterilmiştir (34). Probiyotiklerin ayrıca kolon mikrobiyotası tarafından dirençli nişastalardan üretilen kısa zincirli yağ asitleri gibi çeşitli metabolitler ile sağlığın korunmasında rol alan çeşitli sinyal yollarının modülasyonunu sağladığı bulunmuştur (35). İnterlökin 10 (IL-10), Dönüştürücü büyüme faktörü beta 2 (TGF- $\beta$ 2) gibi antiinflamatuvar sitokin sentezi, antioksidan mekanizmaların uyarılması gibi etkilerle probiyotiklerin kolorektal kanser gibi kanserlerin tedavi uygulamalarının parçası olabileceği düşünülmektedir (36). Probiyotiklerin gerek hamilelikte gerekse doğum sonrası 3-6 ay boyunca anne tarafından alınmasının atopik dermatit ve egzama gibi dermatolojik rahatsızlıkların bebekte görülme riskini azalttığı bulunmuştur (37, 38).

#### 1.7. Teknolojik Süreçlere Dayanıklılık

Belirtilen tüm aşamaların ardından bir mikroorganizmanın probiyotik özelliğini değerlendirebilmek için; büyük ölçekli üretime uygunluk, ürünün tadı üzerine olumsuz etkisinin olmaması ve ürün içerisinde canlılığını sürdürme yeteneği gibi teknolojik süreçlere dayanıklılığının da belirlenmesi gerekmektedir (10, 24). Probiyotik ürünün hedeflenen etkiyi ortaya koyabilmesi için intestinal florada yarışa girebilecek miktarda canlı mikroorganizma sayısına sahip olmalıdır. Ülkemizdeki ilgili yönetmeliğe göre bir gıda ürününün probiyotik olarak beyan edilebilmesi için  $1.0 \times 10^6$  kob/g canlı bakteri içermesi gereklidir (39, 40). Probiyotik ürünün içerdiği canlı bakteri sayısı; depolama süresi, nem, sıcaklık gibi şartlardan etkilenmektedir. Bu nedenle teknolojik süreçlerden probiyotik suşların canlılık ve stabilitesinin nasıl etkilendiğini incelemek için ürünün son kullanım tarihini belirlemek zorunludur (41, 42). Probiyotiklerin, ürünlerin işlenmesi ve saklanması sırasında canlılığını koruyabilmesi için bazı önemli koşullar ve geliştirilen teknikler vardır. Bunlar fermentasyon koşulları (pH, sıcaklık, çözünmüş oksijen), besinin içeriği, mikroenkapsülasyon, koruyucu ajanlar, kurutma, dondurma, çözdürme gibi işlemler, paketleme ve depolama koşullarıdır (24). Sıcaklık probiyotikler için en önemli koşullardan biridir. Probiyotikler genellikle 30-40 °C'de ve pH 5,5-6,2 aralığında gelişir, ancak bazı *Lactobacillus* türleri 2-53 °C ve pH 4,5-6,5 aralığında da canlılık göstermektedir. Bu nedenle gıdanın işlenmesi sırasında yüksek sıcaklıkta kısa süreli maruziyete ve uygun pH koşullarına dikkat edilir (43). Probiyotik mikroorganizmalar dondurulmuş ürünlerde daha uzun süre dayanabilir, ancak dondurma işlemi nedeniyle meydana gelen buz kristalleri hücre membranlarına zarar verir. Bu nedenle hücreler önce kurutulur ya da şok dondurma ile çok hızlı bir şekilde dondurulabilir. Ayrıca laktoz, polietilen glikol, sükroz gibi kriyo koruyucular da yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu koruyucular donmamış su miktarını artırmalarının yanında fiziksel ve osmotik stresin neden olduğu hücresel hasarı da azaltarak etki gösterirler (44). Farklı yöntemlerle kurutma tekniği de probiyotiklerin işlenmesi ve saklanması için başvurulan yöntemlerden biridir. Ürünün raf ömrünü uzatır ve soğuk depolama maliyetlerini azaltır. Ancak kurutma işlemi farklı suşlara göre değişmekle birlikte, probiyotiklerin canlılığını oldukça azaltabilir (45). Probiyotik bakterilerin bulunduğu ortamın içerdiği öğeler de oldukça önemlidir. Özellikle probiyotik karbohidratlar büyüme ve canlı kalma oranına olumlu

katkı sağlar. Örneğin; *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus* suşu laktoz, sükröz ve trehaloz olan ortamda dondurma çözdürmeye daha dayanıklıdır. *L. sakei* sükröz içeren, *L. bulgaricus* mannoz içeren, *L. plantarum* suşunun ise De Man, Rogosa ve Sharpe (MRS) medyum içeren ortamda daha dayanıklı olduğu bildirilmiştir (24).

Enkapsülasyon bir maddeyi işleme ve depolama sırasında çevresel etkilerden korumak için özel bir materyalle kaplama işlemidir. Bu materyal; aljinat, gum, kitosan, nişasta, karragenan, jelatin, süt proteinleri ve yağlar olabilir. Mikropartikülasyon, mikrokapsülasyon ve çok duvarlı yapı olmak üzere başlıca üç enkapsülasyon yöntemi vardır. Enkapsülasyon çeşitli çevresel faktörlerden büyük oranda koruyuculuk sağlar (44). Son yıllarda yeni hidrokolloid materyallerin geliştirilmesi, emülsifikasyon yöntemleri geliştirilmesi, ekstrüzyon vb tekniklerle çift emülsiyon sistemlerinin geliştirilmesi gibi yöntemlerle probiyotiklerin teknolojik süreçlere dayanıklılığının artırılması hedeflenmiştir. Elektrospraying ve elektrospinning gibi elektrohidrodinamik (EHD) yöntemler ise yine son yıllarda ortaya çıkan diğer yöntemlere kıyasla hafif, güvenli ve kolay bir tekniktir. Sonuçlar EHD yöntemlerinin hücre canlılığını önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermiştir (6, 46).

## 2. Sonuç ve Öneriler

Probiyotikler, beslenme ve sağlık ilişkisinde güncel ve popüler bir konudur. Probiyotiklerin etki mekanizmaları bağışıklığın düzenlenmesi, aktif metabolitlerin üretilmesi, bağırsak kolonizasyonunun artırılması, antimikrobiyal etki gibi birçok faktörün tek başına veya birlikte etki etmesi sonucu ortaya çıkar.

Probiyotiklerin etki mekanizmalarından bazıları aydınlatılmış olsa da gösterdikleri birçok biyolojik aktivitenin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle daha kapsamlı çalışmalar yapılarak araştırmaların artırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır. Spesifik alanlarda hangi probiyotiklerin kullanımının daha uygun olacağına dair tanımlamalar yapan çeşitli çalışmalar literatürde mevcuttur. Gelecekte ise suşların tanımlanması, GİS sağlığına etkileri, normal intestinal flora ile etkileşimleri, hücre duvarı bileşenlerinin belirlenmesi konularında; ayrıca yeni probiyotiklerin tanımlanması ve insan sağlığına etki mekanizmalarının daha iyi anlaşılabilmesi için detaylı laboratuvar ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 3. Alana Katkı

Probiyotikler sahip oldukları özelliklerle bağırsak mikrobiyotasını destekleyerek sağlıklı gastrointestinal sistemin devamlılığını sağlar. Bu derlemede probiyotiklerin gösterdikleri biyolojik aktivitelerde rol oynayan patojen özellik göstermemesi, safra tuzlarına direnç, epitel yüzeye tutunma ve gastrointestinal sistemde kolonize olabilmeye gibi özellikleri hakkında bütüncül bir bakış açısı sunulmaktadır.

## Çıkar Çatışması

Bu makalede herhangi bir maddi yardım alınmamıştır. Herhangi bir kişi ve/veya kurum ile ilgili çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Yazarlık Katkısı

**Fikir/Kavram:** Tİ, HHG; **Tasarım:** Tİ, HHG; **Denetleme:** Tİ; **Kaynak ve Fon Sağlama:** Tİ; **Malzemeler - Veri Toplama ve/veya İşleme:** Tİ; **Analiz/Yorum:** Tİ; **Literatür Taraması:** Tİ, HHG; **Makale Yazımı:** Tİ; **Eleştirel İnceleme:** Tİ.

## Kaynaklar

- Song X, Liu Y, Zhang X, Weng P, Zhang R, & Wu Z. Role of intestinal probiotics in the modulation of lipid metabolism: implications for therapeutic treatments. *Food Sci. Hum Wellness* 2023 12(5), 1439–1449. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2023.02.005>
- Grom LC, Coutinho NM, Guimarães JT, Balthazar CF, Silva R, Rocha RS, et al. Probiotic dairy foods and postprandial glycemia: A mini-review. *Trends Food Sci Technol.* 2020 101, 165–171. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.05.012>
- Midhun SJ, Arun D, & Jyothis M. Probiotic application of beneficial bacteria for improved health and disease control. *Recent Advances in Aquaculture Microbial Technology*, 2023 pp.275–289. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90261-8.00002-X>
- Probiotics market size, share & COVID-19 impact analysis, by microbial genus (Lactobacillus, Bifidobacterium, and yeast), application (functional foods & beverages, dietary supplements, and animal feed), distribution channel (supermarkets/hypermarkets, pharmacies/health stores, convenience stores, online retail, and others), and regional forecast, 2020-2027. 2020 Sep [Cited 2023 Oct 6]; [about 1 screen] Available from: <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/probiotics-market-100083>
- Tang C, Kong L, Shan M, Lu Z, Lu, Y. Protective and ameliorating effects of probiotics against diet-induced obesity: A review. *Food Res. Int.* 2021 147. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110490>
- He BL, Xiong Y, Hu, TG., Zong MH, Wu H. Bifidobacterium spp. as functional foods: A review of current status, challenges, and strategies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022 23, 1–18. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2054934>
- Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr* 2019 10, S49–S66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>
- Pranckute R, Kaunietis A, Kuisiense N, Citavicius D. Development of synbiotics with inulin, palatinose, alpha-cyclodextrin and probiotic bacteria. *Pol. J. Microbiol.* 2014 63(1), 33–41. PMID:25033660
- Rani K, Kaur G, Ali SA. Probiotic-prebiotic therapeutic potential: A new horizon of microbial biotherapy to reduce female reproductive complications. *PharmaNutrition* 2023 24. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2023.100342>
- Chugh B, Kamal-Eldin A. Bioactive compounds produced by probiotics in food products. *Curr. Opin. Food Sci.* 2020 32, 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.02.003>
- Latif A, Shehzad A, Niazi S, Zahid A, Ashraf W, Iqbal MW, et al. Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Front. Microbiol.* 2023 14. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1216674>
- Pourjafar H, Ansari F, Sadeghi A, Samakkhah SA, Jafari SM. Functional and health-promoting properties of probiotics' exopolysaccharides; isolation, characterization, and applications in the food industry. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2023 63(26), 8194–8225. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2047883>
- Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat. Med.* 2019 25(5), 716–729. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>

- 14.** Cui B, Lin L, Wang B, Liu W, Sun C. Therapeutic potential of *Saccharomyces boulardii* in liver diseases: from passive bystander to protective performer. *Pharmacol Res* 2022 175 106022. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106022>
- 15.** Pais P, Almeida V, Yılmaz M, Teixeira MC. *Saccharomyces boulardii*: What makes it tick as successful probiotic? *JoF* 2020 6(2). <https://doi.org/10.3390/jof6020078>
- 16.** Ayyash MM, Abdalla AK, AlKalbani NS, Baig MA, Turner MS, Liu SQ et al. Invited review: Characterization of new probiotics from dairy and nondairy products-Insights into acid tolerance, bile metabolism and tolerance, and adhesion capability *JDS* 2021 104(8), 8363–8379. <https://doi.org/10.3168/JDS.2021-20398>
- 17.** Bustos AY, Font de Valdez G, Fadda S, Taranto MP. New insights into bacterial bile resistance mechanisms: The role of bile salt hydrolase and its impact on human health. *Food Res. Int.* 2018 112, 250–262. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.06.035>
- 18.** Singh S, Gupta R, Chawla S, Gauba P, Singh M, Tiwari RK et al. Natural sources and encapsulating materials for probiotics delivery systems: Recent applications and challenges in functional food development. *Front. Nutr.* 2022 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.971784>
- 19.** Nezamdoost-Sani N, Khaledabad MA, Amiri S, Khaneghah AM. Alginate and derivatives hydrogels in encapsulation of probiotic bacteria: An updated review. *Food Biosci.* 2023 52, 102433. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2023.102433>
- 20.** Wijayanti DA, Djunaidi IH, Sjofojan O. Effect of probiotic and acidifier combination as an alternative to antibiotic growth promoters on digesta pH and intestinal microflora of laying hen. 2019 4(2), 1-4. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.2634054>
- 21.** Martín R, Chamignon C, Mhedbi-Hajri N, Chain F, Derrien M, Escribano-Vázquez U, et al. The potential probiotic *Lactobacillus rhamnosus* CNCM I-3690 strain protects the intestinal barrier by stimulating both mucus production and cytoprotective response. *Sci. Rep.* 2019 9(1), 5398. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41738-5>
- 22.** Dimidi E, Christodoulides S, Scott SM, Whelan K. Mechanisms of action of probiotics and the gastrointestinal microbiota on gut motility and constipation. 2017 *Adv Nutr.* 8(3), 484–494. <https://doi.org/10.3945/an.116.014407>
- 23.** Indira M, Venkateswarulu TC, Abraham Peele K, Nazneen Bobby M, Krupanidhi S. Bioactive molecules of probiotic bacteria and their mechanism of action: a review. 3 *Biotech.* 2019 9(8), 1-11. <https://doi.org/10.1007/s13205-019-1841-2>
- 24.** Tripathi MK, Giri SK. Probiotic functional foods: Survival of probiotics during processing and storage. *J. Funct. Foods* 2014 9, 225–241. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.04.030>
- 25.** Monteagudo-Mera A, Rastall RA, Gibson GR, Charalampopoulos D, Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2019 103(16), 6463–6472. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09978-7>
- 26.** Hojjati M, Behabhani BA, Falah F. Aggregation, adherence, anti-adhesion and antagonistic activity properties relating to surface charge of probiotic *Lactobacillus brevis* gp104 against *Staphylococcus aureus*. *Microb. Pathog.* 2020 147, 104420. <https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2020.104420>
- 27.** Sillanpää J, Martínez B, Antikainen J, Toba T, Kalkkinen N, Tankka et al. Characterization of the collagen-binding S-layer protein CbsA of *Lactobacillus crispatus*. *J. Bacteriol.* 2000 182(22), 6440–6450. <https://doi.org/10.1128/JB.182.22.6440-6450.2000>
- 28.** Ma T, Shen X, Shi X, Sakandar HA, Quan K, Li Y, et al. Targeting gut microbiota and metabolism as the major probiotic mechanism - An evidence-based review. *Trends Food Sci Technol.* 2023 138, 178–198. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2023.06.013>
- 29.** Pintarič M, & Langerholc, T. Probiotic mechanisms affecting glucose homeostasis: A scoping review. *Life* 2022 12(8). <https://doi.org/10.3390/life12081187>
- 30.** McFarland LV, Evans CT, Goldstein EJC. Strain-specificity and disease-specificity of probiotic efficacy: A systematic review and meta-analysis. *Front. Med.* 2018 5, 24. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00124>
- 31.** Stenman LK, Patterson E, Meunier J, Roman FJ, Lehtinen MJ. Strain specific stress-modulating effects of candidate probiotics: A systematic screening in a mouse model of chronic restraint stress. *Behav Brain Res.* 2019 379. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.112376>
- 32.** McFarland LV, Karakan T, Karatas A. Strain specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021 41. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101154>
- 33.** Kobyliak N, Falalyeyeva T, Tsyryuk O, Eslami M, Kyriienko D, Beregova T et al. New insights on strain-specific impacts of probiotics on insulin resistance: evidence from animal study. *J Diabetes Metab Disord.* 2020 19(1), 289-296. [10.1007/s40200-020-00506-3](https://doi.org/10.1007/s40200-020-00506-3)
- 34.** Peters VBM, Van de Steeg E, Van Bilsen J, Meijerink M. Mechanisms and immunomodulatory properties of pre- and probiotics. *Benef. Microbes* 2019 10(3), 225–236. <https://doi.org/10.3920/BM2018.0066>
- 35.** Sharma S, Tripathi P. Gut microbiome and type 2 diabetes: Where we are and where to go? *JNB* 2019 63, 101–108. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jnubio.2018.10.003>
- 36.** Tripathy A, Dash J, Kancharla S, Kolli P, Mahajan D, Senapati S et al. Probiotics: A promising candidate for management of colorectal cancer. *Cancers*, 2021 13(13), 1–23. <https://doi.org/10.3390/cancers13133178>
- 37.** Cukrowska B, Biera JB, Zakrzewska M, Klukowski M, Maciorkowska E. The Relationship between the infant gut microbiota and allergy. The role of *Bifidobacterium breve* and prebiotic oligosaccharides in the activation of anti-allergic mechanisms in early life. *Nutrients*, 2020 12(4). <https://doi.org/10.3390/NU12040946>
- 38.** Hu T, Dong Y, Yang C, Zhao M, He Q. Pathogenesis of children's allergic diseases: refocusing the role of the gut microbiota. *Front. Physiol.* 2021 12, 749544. <https://doi.org/10.3389/FPHYS.2021.749544/BIBTEX>
- 39.** Türk Gıda Kodeksi (TGK), (2017). Beslenme ve Sağlık Beyanları Yönetmeliđi. Yayımlandığı Resmî Gazete tarihi: 26.01.2017 ve Sayı no.: 29960 (Mükerrer), Ankara.
- 40.** Marco ML, Sanders ME, Gänzle M, Arrieta MC, Cotter PD, De Vuyst L, et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on fermented foods. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021 18(3), 196–208. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00390-5>
- 41.** Grumet L, Tromp Y, Stiegelbauer V. The development of high-quality multispecies probiotic formulations: From bench to market. *Nutrients* 2020 12(8), 2453. <https://doi.org/10.3390/NU12082453>
- 42.** Nyanzi R, Jooste PJ, Buys EM. Invited review: Probiotic yogurt quality criteria, regulatory framework, clinical evidence, and analytical aspects. *JDS* 2021 104(1), 1–19. <https://doi.org/https://doi.org/10.3168/jds.2020-19116>
- 43.** Ślizewska K, Chlebicz-Wójcik A. Growth kinetics of probiotic *Lactobacillus* strains in the alternative, cost-efficient semi-solid fermentation medium. *Biology* 2020 9(12), 423. <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY9120423>
- 44.** Singh S, Gupta R, Chawla S, Gauba P, Singh M, Tiwari RK, et al. Natural sources and encapsulating materials for probiotics delivery systems: Recent applications and challenges in functional food development. *Front. Nutr.* 2022 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.971784>
- 45.** Santivarangkna C, Naumann D, Kulozik U, Forster, P. Protective effects of sorbitol during the vacuum drying of *Lactobacillus helveticus*: An FT-IR study. *Ann. Microbiol.* 2010 60(2), 235–242. <https://doi.org/10.1007/s13213-010-0032-5>
- 46.** Mojaveri SJ, Hosseini SF, Gharsallaoui A. Viability improvement of *Bifidobacterium animalis* Bb12 by encapsulation in chitosan/poly(vinyl alcohol) hybrid electrospun fiber mats. *Carbohydr. Polym.* 2020 241, 116278. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116278>