

Probiyotikler, Prebiyotikler ve bunların bağırsak ve cilt sağlığı üzerinde etkileri

Faruk GALYON¹
Candan VARLIK²

Geliş tarihi / Received: 21.09.2021

Düzeltilerek geliş tarihi / Received in revised form: 19.11.2021

Kabul tarihi / Accepted: 21.10.2021

DOI: 10.17932/IAU.ABMYOD.2006.005/abmyod_v16i64002

Özet

İnsan bağırsak mikrobiyotası sağlığın ayrılmaz bir parçasıdır ve çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Sağlam bir bağırsak bariyeri korumak, doku hasarı, patojen enfeksiyonları ve hastalık gelişiminin önlenmesinde, ayrıca bağırsak sağlığı ve genel olarak sağlık durumunun iyileştirmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bağırsak bariyerin işlevinin bozulması durumunda, bakteriyel translokasyonu meydana gelebilmektedir. Probiyotikler, sağlığı geliştirmek için vücuda alınan canlı mikroorganizmalardır. Probiyotiklerin faydaları, onların bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkilerine dayanmaktadır. Bağırsak, karaciğer ve pankreas hastalıklarının tedavisinde, atopik dermatitinin (AD) iyileştirmesinde ve enfeksiyonların önlenmesinde probiyotiklerin kullanılması hakkında çok sayıda çalışma yapılmıştır. Laktik asit ve bifidobakteri gibi probiyotikler, gıda endüstrisinde yaygın olarak üretilmekte ve bu maddelere yönelik müşteri talebi sürekli artmaktadır. Prebiyotikler, konakçı mikroorganizmalar tarafından kullanılan ve sağlık açısından fayda sağlayan sindirilemeyen gıda bileşenleridir. Prebiyotik

¹⁾ Doktora Öğrencisi, İstanbul Aydın Üniversitesi, Fen Bilimler Enstitüsü, Gıda Güvenliği Bölümü, İstanbul, E-mail: faroukghalyoun@stu.aydin.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1304-4657

²⁾ İstanbul Aydın Üniversitesi, Güzel Sanatlar Fakültesi, Gastronomi ve Mutfak Sanatları Bölümü, İstanbul, E-mail: candanvarlik@aydin.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6199-1974

etkileri arasında, patojenlere karşı savunmasının ve bağırsak mikrobiyota bileşiminin iyileştirilmesi, bağırsıklık modülasyonu, mineral emilimi ve bağırsak işlevinin geliştirilmesi, metabolik etkiler ve tokluk bulunmaktadır. Prebiyotikler gıdalarda çok düşük miktarlarda buldukları için bilim adamları bu bileşenleri sanayi ölçeğinde üretmeye çalışıyorlardır. Bu derlemede probiyotikler ve prebiyotiklerin üretimi ve bağırsak ve cilt sağlığı üzerindeki etkisi incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: *probiyotik, prebiyotik, bağırsak sağlığı, cilt sağlığı.*

Probiotics, prebiotics and their effects on intestinal and skin health

Abstract

The human gut microbiota is fundamental to health and is associated with a variety of diseases. Maintaining an intact intestinal barrier plays an important role in preventing tissue injury, pathogen infection and disease development, and improving gut health and overall good health. Bacterial translocation can occur when the intestinal barrier function is compromised. Probiotics are live microorganisms that are ingested to promote health. The benefits of probiotics are based on their effects on the intestinal microbiota. There have been multiple studies about the role of probiotics in improving health by treating gastrointestinal, liver and pancreatic disease, atopic dermatitis (AD) and preventing infection. Probiotics like lactic acid and bifidobacterium are widely produced in the food industry and customer demand for these substances is continuously increasing. Prebiotics are non-digestible food ingredients that are utilized by host microorganisms leading to a health benefit. Prebiotic effects include improving defense against pathogens, improving gut microbiota composition, immune modulation, mineral absorption, bowel function, metabolic effects and satiety. Since prebiotics are found in very low amounts in foods, scientists are trying to produce these ingredients on an industrial scale. In this review, the production of probiotics and prebiotics and their effects on intestinal and skin health have been studied.

Keywords: *probiotic, prebiotic, intestinal health, skin health.*

Giriş

Fermente gıdalar, MÖ 7000 gibi erken bir tarihte Mısırlılar, Yunanlılar ve İtalyanlar tarafından tedavi edici amaçlar için kullanılmış ve diyetimizin bir parçası olmuştur (McGovern ve ark., 2004; Ozen ve Dinleyici, 2015; Sicard ve Legras, 2011). Tarihte kullanılan en eski fermente gıdalar arasında şarap, ekmek ve yoğurt gibi gıdalar yer almaktadır. Aslında, fermente süt ürünleri, ishal ve diğer gastroenterik enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılırken, Gürcülerin diyetlerinde M.Ö. 6000'e kadar erken bir dönemde şarap kullanıldığını belgelenmiştir (Isolauri, 2001; Vandenplas ve ark., 2015). İnsan sağlığı ve mikrobiyota arasındaki ilişki ilk kez 1907'de Elie Metchnikoff tarafından belirtilmiştir (Gordon, 2008).

“Probiyotik” kelimesi Yunancadan gelir ve “yaşam için” anlamına gelmektedir. Büyük olasılıkla, Ferdinand Vergin 1954 yılında yaptığı “Anti-und Probiotika” başlıklı çalışmasında “probiyotik” ifadesini ilk defa kullanmıştır. Vergin'in çalışmasında, antibiyotiklerin ve diğer antibakteriyel ajanlarının bağırsak mikrobiyotası üzerindeki zararlı etkileri, bazı yararlı bakterilerin faydalı etkilerini (probiyotik) ile karşılaştırılmıştır (Vergin, 1954). Bundan bir süre sonra, 1965 yılında, Lilly ve Stillwell probiyotikleri, diğer mikroorganizmaların büyümesini uyaran mikroorganizmalar olarak tanımlamışlardır (Lilly ve Stillwell, 1965). Probiyotiklerin tanımı birçok kez değiştirilmiştir. Mikrobiyal kökenlerini vurgulamak için, Fuller (1989), probiyotiklerin canlı mikroorganizmalar olmasını ve konakçı üzerinde faydalı bir etki yaratmasını gerektiğini belirtmiştir. Diğer yandan, Guarner ve Schaafsma (1998) beklenen etkiyi elde etmek için gereken uygun bir probiyotik organizma dozunun kullanımını belirtmişlerdir.

Gıda endüstrisi, 1989 yılından beri, probiyotikleri yardımcı ve/veya koruyucu madde olarak kullanmaktadır (Collins ve ark., 1989). Gıda işleme

ve korumanın evrimi ve tüketicinin daha sağlıklı ve dengeli beslenmeyle olan ilgisi artmasıyla, probiyotikler en pazarlanabilir maddelerinden biri haline gelmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre, probiyotikler, “yeterli miktarda alındığında, konakçı sağlığına yarar sağlayan canlı mikroorganizmalardır” (Joint, 2002).

Klinik çalışmalar, probiyotiklerin gastrointestinal hastalıkları (örneğin, huzursuz bağırsak sendromu, gastrointestinal bozuklukları, *Helicobacter* ortadan kaldırılması, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ishal) ve alerjik hastalıkları (örneğin, atopik dermatit (AD)) üzerindeki olumlu etkisini doğrulamaktadır. Yapılan birçok klinik çalışmada, obezite, insülin direnci sendromu, tip 2 diyabet ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı gibi hastalıkların tedavisinde probiyotiklerin etkinliği kanıtlanmıştır. Bununla birlikte, insan bağışıklığının arttırılmasıyla (immünomodülasyon), probiyotiklerin insan sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini gösterilmiştir. Bilimsel raporları ayrıca probiyotiklerin profilaktik kullanımının faydalarını farklı kanser türlerinde ve kanserle ilişkili yan etkilerinde göstermektedir (Markowiak ve Ślizewska, 2017).

Probiyotikler, AD (Brouwer ve ark., 2006; Cho ve ark., 2001; Kalliomäki ve ark., 2007; Lee ve ark., 2008; Rosenfeldt ve ark., 2004; Taylor ve ark., 2007; Weston ve ark., 2005), alerjik rinit (Kalliomäki ve ark., 2007; Nogueira ve Gonçalves, 2011; Odamaki ve ark., 2011) ve yara iyileşmesi (Atalan ve ark., 2003; Bassetti ve ark., 2018; Defez ve ark., 2004; Jebur, 2010; Livermore, 2002; Peral ve ark., 2009) gibi cilt hastalıkları içeren birçok insan hastalığının önlenmesine yönelik müdahale çalışmaları bağlamında yaygın olarak kullanılmaktadır (Lolou ve Panayiotidis, 2019).

Prebiyotikler, “gastrointestinal sisteminde bulunan tek veya sınırlı miktarda mikroorganizmanın büyümesi ve/veya etkinliğinin uyarılması yoluyla, konakçı sağlık durumunu iyileştiren sindirilmemiş gıda bileşenleri” olarak

Gibson ve Roberfroid (1995) tarafından tanımlanmıştır. Bilimsel gelişmeleri karşısında ve neyin prebiyotik bir madde oluşturduğunu ve oluşturmadığını netleştirme ihtiyacıyla, 2017 yılında prebiyotiklerin tanımını “Bir sağlık faydası sağlayan ve konakçı mikroorganizmaları tarafından seçici olarak kullanılan bir substrat” olarak güncellenmiştir (Gibson ve ark., 2017). Daha iyi sağlık için, insanlarla ilişkili mikrobiyal dünyayı optimize etme arzusu, sürekli genişleyen bir grup mikroorganizmayı ve bundan türetilen faydaları hedefleyen bileşiklerin gelişmesine yol açmıştır. Prebiyotikler artık basitçe bifidobakteri ve laktobasillerin büyümesini hızlandıran ajanlar olarak görülmemekte, ancak sistem çapında metabolik ve fizyolojik okumaları üzerindeki etkileri ile tanınmaktadır. Prebiyotiklerin, ürogenital sisteminin, ağız-burun bölgelerinin ve derinin mikrobiyal topluluklarını ne ölçüde etkileyebileceği artık yoğun araştırmalara konu olmaktadır (Collins ve ark., 2018; Sanders ve ark., 2019).

Prebiyotikler, probiyotiklere alternatif olarak veya onlar için ek bir destek olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, farklı prebiyotikler, farklı bağırsak bakterilerinin büyümesini teşvik edecektir. Prebiyotikler, bağırsak mikrobiyotası değiştirmek için muazzam bir potansiyele sahiptir. Prebiyotiklerin insan sağlığı üzerindeki yararlı etkilerini hakkında birçok rapor vardır (Markowiak ve Ślizewska, 2017).

Prebiyotikler, düşük doz aktivitesi, yan etkilerin yokluğu ve bağırsakta kalıcılığı ile karakterize edilmektedir (Pandey ve ark., 2015). En yaygın bilinen prebiyotikler oligosakkaritler (OS; Glikanlar), fruktanlar (inülin), şeker alkolleri ve kompleks polisakkaritlerdir (β -glukan, selüloz) (Hutkins ve ark., 2016; Scholz-Ahrens ve ark., 2016). Prebiyotikler ve bunların insan sağlığı üzerindeki etkileri hakkındaki mevcut literatür, probiyotiklere göre sınırlıdır ve genellikle çeşitli probiyotik çalışmalarına dahil edilir. Prebiyotik türüne bağlı olarak değişen bifidojenik etkileri, uzun zincirli

OS'inin tüm bağırsakta ve kısa zincirli olanlar sadece yükselen kolon ve körbağırsakta fermente edildiği gerçeğine dayanmaktadır. Bebeklerin ilk yiyeceği olan anne sütü, çoğunlukla prebiyotik OS'den oluşur. Bu OS tarafından desteklenen bebeklerin ilk bağırsak mikrobiyotasının büyümesini, anne sütü sayesinde sağlanmaktadır. Ayrıca, son çalışmalar, prebiyotiklerin kalsiyum emiliminin artırma yeteneğini ve kemik yapısını da etkilediğini göstermiştir (Scholz-Ahrens ve ark., 2016).

Bu derleme makalesinde probiyotiklerin ve prebiyotiklerin üretiminin ve etki mekanizmalarının ve bunların insan sağlığı, özellikle bağırsak ve cilt sağlığı üzerindeki yararlı görevlerinin tartışılması amaçlanmıştır.

Probiyotik üretimi

Probiyotik diyet takviyeleri ve süt ürünlerin starter kültürleri için müşteri alebini karşılamak amacıyla laktik asit bakteri ve bifidobakteri ticari olarak üretilmektedir. İstenen ticari ürünü mümkün olduğunca yüksek bir verime sahip olmalıdır. Elde edilen ürün ayrıca, amaçlanan uygulamada tutarlı bir performans gösterecek kararlı ve konsantre hücrelerden oluşacaktır (Fenster ve ark., 2019).

Diyet takviyeleri ve süt uygulamaları için kullanılan laktik asit bakteri ve bifidobakterinin üretim süreçleri aşağıdaki ortak adımlarına sahiptir. Tek bir saf suştan oluşacak şekilde özenle hazırlanmış ve kalite kontrol testi ile kirletici içermediği doğrulanmış dondurulmuş tohum stoğu, istenen inokülüm hacmini elde etmek için sınırlı sayıda ardışık tohum fermantasyonunda kullanılır. Nihayetinde dondurulmuş tohum stoğu büyüme için ana fermantasyon kabına aktarılmaktadır. Alternatif olarak, dondurulmuş doğrudan vat aşılama (DVI) maddesi, ana fermantasyon kabını doğrudan aşılama için kullanılabilen büyük miktarda konsantre hücrelerden oluşmaktadır. Her iki yaklaşım da tohum stoğundan ürüne

nesil sayısını sınırlamaya ve böylece genetik kayma riskini azaltmaya amaçlamaktadır. Tohum büyütmesinde ve ana fermantasyonda kullanılan ısıl işlem görmüş besiyeri, büyüme için gerekli su, azot kaynakları, karbonhidratlar, tuzlar ve mikro besinlerin bir karışımıdır. Fermantasyon dikkatlice kontrol edilir. Ana tanktaki fermantasyonu tamamlandıktan sonra, kullanılmış besiyerinden santrifüjleme ile ayrılması vasıtasıyla hücreleri konsantre edilmektedir. Nihai ürün uygulamasına bağlı olarak, dondurmadan önce hücrelerine stabilize edici çözeltiler ilave edilebilir (hücreleri dondurma sırasında yaralanmadan koruyan kriyoprotektanlar ve / veya hücreleri dondurularak kurutma sırasında yaralanmadan koruyan liyoprotektanlar). Kriyoprotektanlar, çözelti viskozitesini artırarak ve buzun amorf yapısını hücre yakınında tutarak buz büyüme oranını inhibe ederler. Liyoprotektanlar, su yokluğunda hücre zarının iki tabakalı lipit yapısını stabilize ederler (Santivarangkna ve ark., 2008). Karbonhidratlar ve peptitler yaygın olarak kullanılan kriyo- ve liyoprotektanlardır. Süt endüstrisinde genellikle yağsız süt tozu kullanılır (Carvalho ve ark., 2004). Probiyotik konsantresi kriyoprotektan çözeltisi ile karıştırıldıktan sonra çeşitli dondurma işlemleri uygulanabilmektedir. Basit bir dondurma tekniğinde, kriyoprotektif konsantreyi teneke kutularına dökülüp, kapalı teneke kutular sıvı azot banyosuna batırılmaktadır. Daha sonra, dondurulmuş teneke kutular yiyecek veya içeceklerde probiyotik kullanan şirketlere gönderilebilir. Daha verimli bir teknik ise, kriyoprotektif konsantresinin peletlenmesinden oluşmaktadır. Bu teknikte, konsantre kalibre edilmiş deliklerden sıvı azot banyosuna damlatılır. Tipik olarak 4-5 mm çapında küreler olan peletler, daha sonra alt kısımda toplanır ve son olarak -45 ila -55 arasında bir sıcaklıkta depolanan ve sevk edilen torbalarda paketlenmektedir. Başka bir teknikte de dondurarak kurutma (liyofilizasyon) yöntemi kullanılarak dondurulmuş hücre peletlerinden kuru bir nihai ürünü elde edilmektedir. Dondurulmuş peletler, rafların üstüne yerleştirilen tepsilere aktarılır. Dondurarak kurutma bölmesine

vakum uygulandıktan sonra, sıcaklığı kontrollü raflar kademeli olarak ısıtılır. Alternatif bir seçenek ise, tepsilerin kriyoprotektif konsantresi ile doldurulmasıdır. Tepsiler sıcaklığı kontrollü rafların üzerine yerleştirilir. Raflar başlangıçta atmosfer basıncı altında donma sıcaklığına kadar soğutulur. Her bir tepsideki konsantre donduğunda ve vakum uygulandıktan sonra raflar kademeli olarak ısıtılır. Uygulanan vakum genellikle 100 ila 1000 mTorr arasında değişir ve rafların sıcaklığı -40 ila +40 °C arasındadır. Dondurarak kurutma süresi, suşun fonksiyonu ve formülasyonu ve dondurarak kurutma döngüsüne bağlı olarak değişebilir, ancak genellikle birkaç gün içinde tamamlanabilmektedir. Dondurarak kurutma avantajı, işlemin probiyotik hücreleri düşük sıcaklıkta tutması ve dolayısıyla hücre yapısı ve metabolitlerine verilen zararı sınırlamasıdır (Fonseca ve ark., 2015).

Kurutucudan çıkarıldıktan sonra liyofilize malzemesi, tanecik boyutu ve yoğunluğu belirtilen bir toz haline öğütülür. Daha sonra öğütülmüş malzeme, müşterinin ihtiyaçlarına bağlı olarak, ekspiyonlarla (hacim artırıcılarla), gerekirse ek fonksiyonel bileşenlerle ve akış yardımcılarıyla karıştırmak için kullanılabilir. Elde edilen karışımı kapsüller, poşetler veya tabletler gibi bitmiş formatları üretmek için kullanılır. Son ürünün yüksek kalitede olduğundan ve kirletilmiş olmadığından emin olmak için, işlem boyunca alınan numunelerine ve son ürüne kalite kontrol testi yapılmaktadır (Fenster ve ark., 2019).

Prebiyotik üretimi

Prebiyotikler, kuşkonmaz, şeker pancarı, sarımsak, hindiba, soğan, yer elması, buğday, bal, muz, arpa, domates, çavdar, soya fasulyesi, insan ve inek sütü, bezelye, fasulye, deniz yosunları ve mikro algler gibi farklı gıda ürünlerinde doğal olarak bulunmaktadır (Varzakas ve ark., 2018). Hammadde olarak laktoz, sükroz ve nişasta kullanılarak bazı prebiyotikleri

üretilmektedir (Al-Sheraji ve ark., 2013; Davani-Davari ve ark., 2019; Panesar ve ark., 2013)

Fruktooligosakkaritler (FOS)

FOS, glikosidaz ve glikosil-transferaz enzimleri kullanılarak kimyasal olarak sentezlenebilmektedir. Fakat bu reaksiyonlarda kullanılan bileşenleri tehlikeli ve maliyetli olması ve son ürünün konsantrasyonu çok düşük olması nedeniyle, FOS bu yöntem kullanılarak endüstriyel ölçekte üretilmemektedir. Fruktosil-transferaz (FTase), FOS üretiminde anahtar bir enzimdir. Bir ila üç fruktoz molekülünü aktararak, FTase FOS'ü sükrozdan üretir. FTase enzimi, *Fusarium* sp., *Aspergillus* sp., *Aureobasidium* sp., *Penicillium* sp., *Arthrobacter* sp., *Zymomonas mobilis*, *Bacillus macerans*, *Candida*, *Kluyveromyces* ve *Saccharomyces cerevisiae* gibi çeşitli mikroorganizmalarda bulunmaktadır (Caicedo ve ark., 2009; W. Chen ve Liu, 1996; Mohkam ve ark., 2016; Prata ve ark., 2010; Sangeetha ve ark., 2004; Yun, 1996). Bu mikroorganizmalardan *Aspergillus niger* ve *Aureobasidium pullulans* en çok endüstride kullanılmaktadır (Maiorano ve ark., 2008).

FOS üretimi için, bir mikroorganizmanın veya serbest enzimin tüm hücresi kullanılabilir (Mussatto ve ark., 2009; Sangeetha ve ark., 2004, 2005). FTase tarafından üretilen maksimum FOS miktarı, başlangıçtaki sükroz konsantrasyonuna bağlıdır (teorik olarak %55-60 civarında). Fermantasyonun bir yan ürünü olan glikoz, trans-glikosilasyonu inhibe eder (Jong ve Seung, 1993; Sangeetha ve ark., 2005). Bu nedenle, glikoz ve sükroz kalıntılarının uzaklaştırılması, daha yüksek FOS fermantasyon verimi elde etmek için kritik bir adımdır. β -fruktofuranosidaz, sükrozu FOS'a dönüştürebilir. FOS fermantasyonu sırasında üretilen glikoz, glikoz oksidaz ile glukonik aside dönüştürülür. Glikozdan farklı olarak, glukonik asit iyon değiştirici reçinelerle veya kalsiyum karbonat (CaCO_3) ile pıhtılaşmasıyla çıkarılabilmektedir (Sheu ve ark., 2002). Böylece, her iki

enzimin kullanımı FOS verimini %98'e kadar artırır (Yun ve ark., 1994). β -fruktofuranosidaz ve glikoz oksidaz sırasıyla *Apostichopus japonicus* ve *A. niger* 'den türetilir (Lin ve Lee, 2008). Glikoz, nanofiltrasyon yöntemleri ile FOS'tan ayrılabilir. Bu süreç FOS üretimini %90'a kadar artırmaktadır (Nishizawa ve ark., 2001). Sorbitol ve FOS ayrıca *Z. mobilis* tarafından sükröz fermantasyonu sırasında küçük miktarlarda üretilmektedir (Crittenden ve Playne, 2002; Goulas ve ark., 2007; Hernández ve ark., 2009; Yoon ve ark., 2003).

Galaktler (GOS)

GOS oluşumunda kullanılan ana enzimler galaktosil-transferaz ve galaktosidazdır. Galaktosil-transferaz, yüksek miktarlarda GOS üretebilen stereoselektif bir enzimdir (Weijers ve ark., 2008). Buna rağmen, galaktosil-transferaz yoluyla GOS biyo-katalizi çok maliyetlidir, çünkü bu reaksiyon bir donör olarak nükleotit şekerlerine ihtiyaç duymaktadır. Bu reaksiyonun maliyetini düşürmek için globotrioz üretimi veya anne sütünün OS'inin kullanılması gibi bazı yaklaşımlar vardır (Davani-Davari ve ark., 2019).

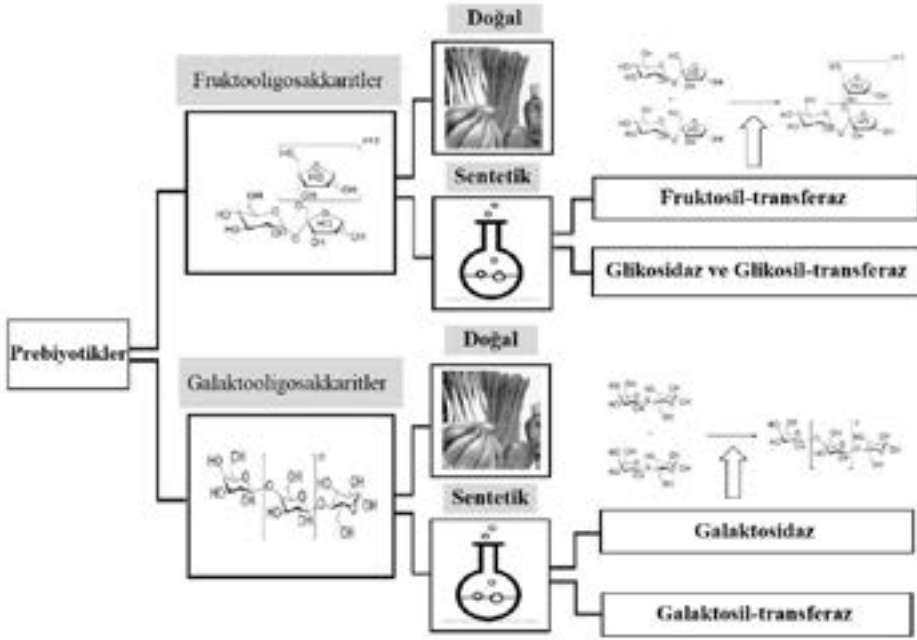
Galaktosidaz vasıtasıyla GOS oluşumu galaktosil-transferazdan daha ucuzdur. Bununla birlikte, galaktosidaz GOS düşük miktarlarda üretir ve bu enzim galaktosil-transferazdan daha az stereospesifiktir. Galaktosidaz tarafından üretilen GOS miktarı farklı yöntemlerle geliştirilebilir (Monsan ve Paul, 1995; Palcic, 1999):

1. Reaksiyonda verici ve alıcıların konsantrasyonunun artırılması.
2. Reaksiyonun su aktivitesinin düşürülmesi.
3. Ortamdaki ürün eliminasyonu ile reaksiyon dengesinin nihai ürüne kaydırılması.
4. Sentez koşullarının değiştirilmesi.

β -Galaktosidazlar, *Aspergillus oryzae*, *Sterigmatomyces elviae*, *Bifidobacteria* ve *Lactobacilli* gibi farklı kaynaklardan gelmektedir. Farklı β -galaktosidaz kaynakları, miktar, polimerizasyon derecesi ve glikozidik bağlantılarında farklılık gösteren çeşitli GOS türlerine neden olmaktadır. β -galaktosidazın çeşitli kaynakları, GOS üretimini optimize etmek için farklı koşullara ihtiyaç duymaktadır. Örneğin, mantar ve bakteriyel kaynakları asidik pH gerektirirken, maya kaynakları nötr pH gerektirmektedir. Ayrıca, yüksek sıcaklığı termofilik kaynakları gerektirmektedir. Bu koşullar çeşitli çalışmalarda optimize edilmiştir (Davani-Davari ve ark., 2019).

Rekombinant β -galaktosidaz, yüksek üretim verimi, kolay saflaştırma, gelişmiş enzim stabilitesi ve moleküler yaklaşımlarla aktivite gibi doğal β -galaktosidazdan daha fazla avantaja sahiptir (Ji ve ark., 2005). *Escherichia coli* ve *Bacillus subtilis* çoğunlukla rekombinant β -galaktosidazın üretilmesinde kullanılmaktadır. *E. coli* 'nin, endotoksin üretimi, disülfür bağlarının ekspresyonunda zorlanma ve toksik etkileri olan asetat oluşumu gibi bazı dezavantajları vardır (Demain ve Vaishnav, 2009; Terpe, 2006). Bunun aksine, tasarlanan *B. subtilis* herhangi bir endo- veya ekzotoksini üretmez. Ancak bu bakteri, proteinleri parçalayabilen proteazı yüksek miktarlarda üretmesi ve plazmid kararsızlığı da dahil olmak üzere bazı dezavantajlara sahiptir (Demain ve Vaishnav, 2009; Yin ve ark., 2007).

S. cerevisiae ve *Pichiapastoris* gibi bazı mayalar, rekombinant β -galaktosidaz üretmek için kullanılmıştır. Maya, bakterilere göre daha yüksek verimlilik aralığı, disülfür bağı üretimi ve daha iyi protein katlanması gibi bazı avantajlara sahiptir (Buckholz ve Gleeson, 1991; Demain ve Vaishnav, 2009; Porro ve ark., 2005). Şekil 1'de Fruktooligosakkaritler ve galaktooligosakkaritler dahil olmak üzere, başlıca prebiyotiklerin kaynakları ve üretimi görülmektedir (Davani-Davari et al., 2019).



Şekil 1. Başlıca prebiyotiklerin kaynakları ve üretimi
(Davani-Davari ve ark., 2019)

Probiyotikler ve bağırsak sağlığı

Probiyotik tüketiminin üzerinde bir dizi iddia vardır. Bunlardan ishal ve huzursuz bağırsak sendromunu hafifletmek ya da soğuk algınlığı semptomlarını ve işten devamsızlığı azaltmaktır (Lenoir-Wijnkoop ve ark., 2007). Probiyotikler, müsin, mikroorganizmalara karşı peptitler (AMP) veya salgısal immünoglobulin A (sIgA) salgılanmasını uyararak, sıkı kavşakları (Tight Junctions; TJ) güçlendirerek veya mikrobiyotayı modüle ederek, bağırsak sağlığını iyileştirebilir ve patojen veya kimyasal kaynaklı bağırsak bariyeri disfonksiyonunu önleyebilir (Ohland ve MacNaughton, 2010; Wan ve ark., 2016).

Probiyotik suşları, Tümör Nekroz edici Faktörü (TNF) gibi anti-inflamatuvar sitokin seviyelerini artırarak, kolon kanserini ve kolitini azaltmada etki gösterebilmektedir (Klaenhammer ve ark., 2012; Rowland ve ark., 2018). *Laktobacillus* ve *Bifidobakterium* cinslerine ait probiyotik türleri, karbonhidrat metabolizmasının birincil son ürünleri olarak laktik ve asetik asitleri üretmektedirler. Bu organik asitler, çeşitli model sistemlerinde gösterildiği gibi, yerinde üretildiğinde lümen pH'sını düşürebilir ve patojenlerin büyümesini engelleyebilir (Aoudia ve ark., 2016; Flint ve ark., 2015; Ríos-Covián ve ark., 2016). Probiyotik suşları, besin maddeleri için rekabet, antagonizm, çapraz besleme ve mikrobiyota stabilitesinin desteklenmesi yoluyla bağırsak mikrobiyotası ile etkileşime girebilmektedir (van Baarlen ve ark., 2013). Kısmen organik asit üreten sakkarolitik metabolizması ve aynı zamanda bakteriyosin üretimi nedeniyle, birçok probiyotik suşu diğer mikroorganizmalara karşı antagonistiktir (Hegarty ve ark., 2016). Bu antimikrobiyal bileşikler, insan idrar yolu ve insanların ve hayvanların bağırsağı da dahil olmak üzere birçok bölgede patojenlere karşı aktif olabilmektedir (Bali ve ark., 2016; Mokoena, 2017). Bifidobakteriler asetat üreterek, bağırsak mikrobiyotasının diğer üyelerini çapraz besleyebilmektedir (Rivière ve ark., 2016).

Bazı probiyotik suşları tarafından üretilen β -galaktosidaz (Kotz ve ark., 1994) ve safra tuzu hidrolaz (Costabile ve ark., 2017) gibi mikrobiyal enzimleri, insanlarda laktoz sindirimini ve kan lipid profillerini sırasıyla iyileştirmektedir. Yoğurtta bulunan ve laktoz sindirimini kolaylaştıran *Streptokokus thermofilus*, ince bağırsağa girerken safra tarafından geçirgenlik yatkınlığının vasıtasıyla, laktozu sindirilebilen glikoz ve galaktoza parçalamak için mikrobiyal β -galaktosidazın ince bağırsağa verilmesini teşvik etmektedir (Kotz ve ark., 1994). Bunun sonucu olarak, laktoz intoleransından muzdarip olan bireylere klinik yarar sağlanmaktadır. Bu etkinin kanıtı, yoğurt bileşenleri *S. thermofilus* ve *L. bulgaricus*,

laktoz intoleransının semptomlarını hafifletebileceğini sağlık iddiasını yetkilendirmek için, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi tarafından yeterli bulunmuştur (EFSA Panel on Dietetic Products, 2010).

Probiyotikler çoğunlukla güven vericidir (genellikle güvenli olarak kabul edilir) ve genel olarak gözden geçirildiği gibi çok iyi bir güvenlik kaydına sahiptir (Ishibashi ve Yamazaki, 2001). Ancak, bakteriyel translokasyonunun ve virülansın potansiyel fizibilitesi, özellikle bağışıklık yetersizliği olan hastalarda sepsis riski hakkında endişelenerek, güvenlikleri konusunda hala ateşli tartışmalar vardır (Boyle ve ark., 2006). İnsanlarda veya deney hayvanlarında probiyotik sepsis vakaları zaman zaman bildirildiğinden dolayı doktorlar şüpheli kalmaktadır (Boyle ve ark., 2006; Wagner ve ark., 1997). Bazı gıda teknolojisi uzmanları daha güvenli probiyotik suşları için çabalarırken, diğerleri dikkatlerini prebiyotikler gibi diğer fonksiyonel gıdalara çevirmektedirler (Wan ve ark., 2018).

Prebiyotikler ve bağırsak sağlığı

Prebiyotiklerin yararlı etkileri öncelikle onların bağırsak mikrobiyotası bileşimi ve türetilmiş metabolitleri üzerindeki etkilerine bağlıdır. Ayrıca, prebiyotiklerin kendi yapıları ve doğrudan etkileri belirli rol oynayabilmektedir (örn. Türdeş yapılarından dolayı, prebiyotiklerin bakteriyel reseptörlerle patojen adezyonunun inhibisyonu). Prebiyotikler için olağan hedef bakteri türleri laktobasiller ve bifidobakterilerdir. FOS, inülin, laktuloz ve GOS hepsi popüler prebiyotiklerdir ve piyasada bulunmaktadır. Bu OS, özellikle artan bifidobakteri sayısı ile, bağırsak mikrobiyotasını daha faydalı bir bileşime doğru değiştirebilmektedir (Laparra ve Sanz, 2010).

Gastrointestinal epitel hücre yüzeylerinin patojen bağlanma bölgelerini yapısal olarak taklit ederek, GOS, enterik patojen yapışmasını ve enfeksiyonunu inhibe edebilmektedir (Shoaf ve ark., 2006). Diğer taraftan, inülin ve onun hidrolitik ürünü (oligofruktoz), bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu modüle edebilir, patojenlerin adezyonunu ve kolonizasyonunu önleyebilir, anti-inflamatuvar etkilerini tetikleyebilir, gıda alımını azaltabilir, bağırsak alışkanlıklarını düzenleyebilir ve lipit ve glikoz metabolizmasını düzenleyebilir (Laparra ve Sanz, 2010). Bu etkilerin çoğu esas olarak, anılan bileşiklerinin memeli sindirim enzimlerine karşı yapısal dirençlerinden ve kolondaki yararlı bakterilerin büyümesini tetikleme ve kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini artırma yeteneklerinden kaynaklanmaktadır (Meyer ve Stasse-Wolthuis, 2009). Kısa zincirli yağ asitleri kolonositler için önemli enerji kaynağıdır ve bağırsak geçirgenliğinin düzenlenmesinde rol oynarlar (Peng ve ark., 2007; Wan ve ark., 2018).

Bağırsaktan geçiş süresini düzenleyerek, inülin tipi fruktanlarına benzer faydalı etkileri gösterebilen selüloz, dekstrinler, kitinler, pektinler, beta-glukanlar ve mumlar ve lignin gibi bazı nişasta olmayan polisakkaritler de vardır. Bağırsak mikrobiyota bileşimi değiştirmek dışında, bu çözünebilen diyet liflerin bağırsak bariyerinin fonksiyonunu geliştirdiğini ve bağırsak mikrobiyota bileşimini düzenlediğini bir dizi in vivo çalışmalarda bulunmuştur (Chen ve ark., 2013; Durmic ve ark., 1998; M S Gómez-Conde ve ark., 2007; María Soledad Gómez-Conde ve ark., 2009; Wan ve ark., 2018).

Probiyotikler, prebiyotikler ve cilt sağlığı

Probiyotiklerin cilt sağlığı üzerinde olumlu etkisi olduğunu gösteren ve sağlıklı kişiler üzerinde yapılan oldukça az sayıda çalışma vardır (Kano

ve ark., 2013; Kimoto-Nira ve ark., 2012; Lee ve ark., 2015; Mori ve ark., 2016; Suk ve ark., 2018). Böyle bir çalışmada, *L. lactis* suşu; H61, orta yaşlı kadınlara sekiz hafta boyunca günlük olarak verildiğinde, cilt elastikiyetinde ve vücut özelliklerinde bir iyileşme gözlenmiştir (örneğin, cilt daha nemli görünüyordu ve saç köklerini geliştirdi) (Kimoto-Nira ve ark., 2012). Benzer şekilde, başka bir çalışmada, 41-59 yaşları arasında bir grup kişilere ağız yoluyla verilen *L. plantarum* (HY7714), probiyotiklerin cilt nemini artırmak, mevcut kırışıklıklarının derinliğini azaltmak ve genel cilt parlaklığını ve elastikiyetini geliştirmek üzerindeki etkisini doğrulamıştır (Lee ve ark., 2015). Ayrıca, diğer çalışmalar, probiyotik ve para-probiyotik (etkisiz hale getirilen probiyotikler) *L. reuteri* 12 hafta boyunca ağız yoluyla verildiğinde, melaninde artış ve trans epidermal su kaybında (TEWL) azalma gözlendiğini göstermişlerdir (Suk ve ark., 2018). Anılan etkiler diğer probiyotiklerin (örn., *L. rhamnosus*, *B. breve* Yakult suşu, *L. lactis*, *S. thermophilus*) ve prebiyotiklerin (örn., GOS) kullanıldığı çalışmalarla uyumludur. Bu çalışmalarda (i) gelişmiş cilt nemlendirme ve katepsin-L benzeri aktivite seviyeleri (keratinosit farklılaşmasının ve cilt bariyeri fonksiyonunun bir göstergesi) ayrıca (ii) idrar ve serum fenol düzeylerinde azalma belirtilmiştir (örn., bağırsak bakterilerinden oluşturulan toksik yan ürünleri) (Kano ve ark., 2013; Lee ve ark., 2018).

Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin alerjik kontakt dermatit (AKD) üzerinde önleyici bir rolü olduğu ve sonuç olarak hastalığın semptomlarına aracılık ettiği gösterilmiştir. *E. coli* Nissle 1917 (EcN), Foxp3+ hücre sayısını artırarak (lenfositlerin antijen hazırlanmasını bastırması) ve TGF- β , IFN- γ ve IL-10 ekspresyonu vasıtasıyla (düzenleyici sitokin ağı), AKD'yi önlediği gösterilen probiyotik bir mikroorganizmadır ve böylece alerjene bağlı dermatite karşı immünomodülatör bir fonksiyonu önermektedir (Weise ve ark., 2011). Başka bir çalışmada, prebiyotik FOS tüketimi, *B. pseudolongum* sayısını arttırarak, bağırsak mikrobiyota popülasyonunda

olumlu bir değişikliği nedeniyle cilt iltihabının baskılanmasına neden olmuştur. Bu da farelerin bağırsak sisteminde *B. pseudolongum* proliferasyonu ile ilişkilendiren aşırı temas duyarlılığının azalmasına yol açmıştır (Watanabe ve ark., 2008).

Sonuç

Son yıllarda probiyotikler ve prebiyotikler ve bunların insan sağlığı ve hastalığı üzerindeki etkilerinin bilimsel ve ticari ilgisi artmıştır. Bir kişiyi dış ortamına bağlayan en önemli arayüzü bağırsak bariyeridir. Sağlam bir bağırsak bariyeri ve dengeli bağırsak mikrobiyotası, sağlığı koruması ve birinin doku yaralanması ve hastalıklardan korunması için çok önemlidir. Çok sayıda bilimsel rapor, probiyotiklerinin konakçı sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini doğrulamaktadır. Prebiyotikler, farklı doğal gıda maddelerinden alınabilir. Prebiyotikler, bağırsak mikroflorası tarafından fermente edilen kısa zincirli OS olup, mikroflorasının büyümesini arttırırlar. Prebiyotikler diyetle kullanılarak insan sağlığını iyileştirip, çeşitli hastalıkları önlenmektedir. Ayrıca, prebiyotikler probiyotiklere alternatif olarak veya onlar için ek bir destek olarak kullanılabilir. Gelecekteki çalışmaların sayesinde, bu bileşenlerinin etki mekanizmalarını açıklayıp, insan sağlığı üzerinde faydalı etkisi daha iyi anlaşılacağını umut edilmektedir.

Kaynaklar

- [1] Al-Sheraji, S. H., Ismail, A., Manap, M. Y., Mustafa, S., Yusof, R. M., & Hassan, F. A. (2013). Prebiotics as functional foods: A review. *Journal of Functional Foods*, 5(4), 1542–1553.
- [2] Aoudia, N., Rieu, A., Briandet, R., Deschamps, J., Chluba, J., Jegu, G., Garrido, C., & Guzzo, J. (2016). Biofilms of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus fermentum*: Effect on stress responses, antagonistic effects on pathogen growth and immunomodulatory properties. *Food Microbiology*, 53, 51–59.

- [3] Atalan, G., Demirkan, I., Yaman, H., Cihan, M., Önder, F., & Sözmen, M. (2003). Effect of topical kefir application on open wound healing: An in vivo study. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9(1).
- [4] Bali, V., Panesar, P. S., Bera, M. B., & Kennedy, J. F. (2016). Bacteriocins: recent trends and potential applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(5), 817–834.
- [5] Bassetti, M., Vena, A., Croxatto, A., Righi, E., & Guery, B. (2018). How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in Context*, 7.
- [6] Boyle, R. J., Robins-Browne, R. M., & Tang, M. L. K. (2006). Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(6), 1256–1264.
- [7] Brouwer, M. L., Wolt-Plompen, S. A. A., Dubois, A. E. J., Van der Heide, S., Jansen, D. F., Hoijer, M. A., Kauffman, H. F., & Duiverman, E. J. (2006). No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clinical & Experimental Allergy*, 36(7), 899–906.
- [8] Buckholz, R. G., & Gleeson, M. A. G. (1991). Yeast systems for the commercial production of heterologous proteins. *Bio/Technology*, 9(11), 1067–1072.
- [9] Caicedo, L., Silva, E., & Sánchez, O. (2009). Semibatch and continuous fructooligosaccharides production by *Aspergillus* sp. N74 in a mechanically agitated airlift reactor. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental & Clean Technology*, 84(5), 650–656.
- [10] Carvalho, A. S., Silva, J., Ho, P., Teixeira, P., Malcata, F. X., & Gibbs, P. (2004). Relevant factors for the preparation of freeze-dried lactic acid bacteria. *International Dairy Journal*, 14(10), 835–847.
- [11] Chen, H., Mao, X., He, J., Yu, B., Huang, Z., Yu, J., Zheng, P., & Chen, D. (2013). Dietary fibre affects intestinal mucosal barrier function and regulates intestinal bacteria in weaning piglets. *British Journal of Nutrition*, 110(10), 1837–1848.
- [12] Chen, W., & Liu, C. (1996). Production of β -fructofuranosidase by *Aspergillus japonicus*. *Enzyme and Microbial Technology*, 18(2), 153–160.
- [13] Cho, S.-H., Strickland, I., Boguniewicz, M., & Leung, D. Y. M. (2001). Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of *Staphylococcus aureus* to atopic skin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 108(2), 269–274.

- [14] Collins, M. D., Phillips, B. A., & Zanoni, P. (1989). Deoxyribonucleic acid homology studies of *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* sp. nov., subsp. *paracasei* and subsp. *tolerans*, and *Lactobacillus rhamnosus* sp. nov., comb. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 39(2), 105–108.
- [15] Collins, S. L., McMillan, A., Seney, S., van der Veer, C., Kort, R., Sumarah, M. W., & Reid, G. (2018). Promising prebiotic candidate established by evaluation of lactitol, lactulose, raffinose, and oligofructose for maintenance of a lactobacillus-dominated vaginal microbiota. *Appl. Environ. Microbiol.*, 84(5), e02200-17.
- [16] Costabile, A., Buttarazzi, I., Kolida, S., Quercia, S., Baldini, J., Swann, J. R., Brigidi, P., & Gibson, G. R. (2017). An in vivo assessment of the cholesterol-lowering efficacy of *Lactobacillus plantarum* ECGC 13110402 in normal to mildly hypercholesterolaemic adults. *PLoS One*, 12(12), e0187964.
- [17] Crittenden, R., & Playne, M. (2002). Purification of food-grade oligosaccharides using immobilised cells of *Zymomonas mobilis*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 58(3), 297–302.
- [18] Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S. J., Berenjian, A., & Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, 8(3), 92.
- [19] Defez, C., Fabbro-Peray, P., Bouziges, N., Gouby, A., Mahamat, A., Daures, J. P., & Sotto, A. (2004). Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *Journal of Hospital Infection*, 57(3), 209–216.
- [20] Demain, A. L., & Vaishnav, P. (2009). Production of recombinant proteins by microbes and higher organisms. *Biotechnology Advances*, 27(3), 297–306.
- [21] Durmic, Z., Pethick, D. W., Pluske, J. R., & Hampson, D. J. (1998). Changes in bacterial populations in the colon of pigs fed different sources of dietary fibre, and the development of swine dysentery after experimental infection. *Journal of Applied Microbiology*, 85(3), 574–582.
- [22] EFSA Panel on Dietetic Products, N. and A. (NDA). (2010). Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to live yoghurt cultures and improved lactose digestion (ID 1143, 2976) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*, 8(10), 1763.

- [23] Fenster, K., Freeburg, B., Hollard, C., Wong, C., Rønhave Laursen, R., & Ouwehand, A. C. (2019). The production and delivery of probiotics: A review of a practical approach. *Microorganisms*, 7(3), 83.
- [24] Flint, H. J., Duncan, S. H., Scott, K. P., & Louis, P. (2015). Links between diet, gut microbiota composition and gut metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society*, 74(1), 13–22.
- [25] Fonseca, F., Cenard, S., & Passot, S. (2015). Freeze-drying of lactic acid bacteria. In *Cryopreservation and Freeze-Drying Protocols* (pp. 477–488). Springer.
- [26] Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., Scott, K., Stanton, C., Swanson, K. S., & Cani, P. D. (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.
- [27] Gómez-Conde, M S, García, J., Chamorro, S., Eiras, P., Rebollar, P. G., Pérez de Rozas, A., Badiola, I., De Blas, C., & Carabaño, R. (2007). Neutral detergent-soluble fiber improves gut barrier function in twenty-five-day-old weaned rabbits. *Journal of Animal Science*, 85(12), 3313–3321.
- [28] Gómez-Conde, María Soledad, de Rozas, A. P., Badiola, I., Pérez-Alba, L., de Blas, C., Carabaño, R., & García, J. (2009). Effect of neutral detergent soluble fibre on digestion, intestinal microbiota and performance in twenty five day old weaned rabbits. *Livestock Science*, 125(2–3), 192–198.
- [29] Gordon, S. (2008). Elie Metchnikoff: father of natural immunity. *European Journal of Immunology*, 38(12), 3257–3264.
- [30] Goulas, A., Tzortzis, G., & Gibson, G. R. (2007). Development of a process for the production and purification of α - and β -galactooligosaccharides from *Bifidobacterium bifidum* NCIMB 41171. *International Dairy Journal*, 17(6), 648–656.
- [31] Hegarty, J. W., Guinane, C. M., Ross, R. P., Hill, C., & Cotter, P. D. (2016). Bacteriocin production: a relatively unharnessed probiotic trait? *F1000Research*, 5.
- [32] Hernández, O., Ruiz-Matute, A. I., Olano, A., Moreno, F. J., & Sanz, M. L. (2009). Comparison of fractionation techniques to obtain prebiotic galactooligosaccharides. *International Dairy Journal*, 19(9), 531–536.

- [33] Hutkins, R. W., Krumbeck, J. A., Bindels, L. B., Cani, P. D., Fahey Jr, G., Goh, Y. J., Hamaker, B., Martens, E. C., Mills, D. A., & Rastal, R. A. (2016). Prebiotics: why definitions matter. *Current Opinion in Biotechnology*, 37, 1–7.
- [34] Ishibashi, N., & Yamazaki, S. (2001). Probiotics and safety. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2), 465s-470s.
- [35] Isolauri, E. (2001). Probiotics in human disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(6), 1142S-1146S.
- [36] Jebur, M. S. (2010). Therapeutic efficacy of *Lactobacillus acidophilus* against bacterial isolates from burn wounds. *North American Journal of Medical Sciences*, 2(12), 586.
- [37] Ji, E.-S., Park, N.-H., & Oh, D.-K. (2005). Galacto-oligosaccharide production by a thermostable recombinant β -galactosidase from *Thermotoga maritima*. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 21(5), 759–764.
- [38] Joint, F. A. O. (2002). WHO working group report on drafting guidelines for the evaluation of probiotics in food. *London, Ontario, Canada*, 30.
- [39] Jong, W. Y., & Seung, K. S. (1993). The production of high-content fructo-oligosaccharides from sucrose by the mixed-enzyme system of fructosyltransferase and glucose oxidase. *Biotechnology Letters*, 15(6), 573–576.
- [40] Kalliomäki, M., Salminen, S., Poussa, T., & Isolauri, E. (2007). Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(4), 1019.
- [41] Kano, M., MASUOKA, N., Kaga, C., SUGIMOTO, S., IIZUKA, R., MANABE, K., SONE, T., OEDA, K., NONAKA, C., & MIYAZAKI, K. (2013). Consecutive intake of fermented milk containing *Bifidobacterium breve* strain Yakult and galacto-oligosaccharides benefits skin condition in healthy adult women. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 32(1), 33–39.
- [42] Kimoto-Nira, H., Aoki, R., Sasaki, K., Suzuki, C., & Mizumachi, K. (2012). Oral intake of heat-killed cells of *Lactococcus lactis* strain H61 promotes skin health in women. *Journal of Nutritional Science*, 1.
- [43] Klaenhammer, T. R., Kleerebezem, M., Kopp, M. V., & Rescigno, M. (2012). The impact of probiotics and prebiotics on the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 12(10), 728.

[44] Kotz, C. M., Furne, J. K., Savaiano, D. A., & Levitt, M. D. (1994). Factors affecting the ability of a high β -galactosidase yogurt to enhance lactose absorption. *Journal of Dairy Science*, 77(12), 3538–3544.

[45] Laparra, J. M., & Sanz, Y. (2010). Interactions of gut microbiota with functional food components and nutraceuticals. *Pharmacological Research*, 61(3), 219–225.

[46] Lee, D. E., Huh, C.-S., Ra, J., Choi, I.-D., Jeong, J.-W., Kim, S.-H., Ryu, J. H., Seo, Y. K., Koh, J. S., & Lee, J.-H. (2015). Clinical evidence of effects of *Lactobacillus plantarum* HY7714 on skin aging: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *J Microbiol Biotechnol*, 25(12), 2160–2168.

[47] Lee, J. B., Suk, J., & Kang, S. M. (2018). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* KCTC 5033 on the Appearance of Facial Skin due to the Ingestion of Probiotics and Paraprobiotics. *Journal of Investigative Cosmetology*, 14, 287–296.

[48] Lee, J., Seto, D., & Bielory, L. (2008). Meta-analysis of clinical trials of probiotics for prevention and treatment of pediatric atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 121(1), 116–121.

[49] Lenoir-Wijnkoop, I., Sanders, M. E., Cabana, M. D., Caglar, E., Corthier, G., Rayes, N., Sherman, P. M., Timmerman, H. M., Vaneechoutte, M., & Van Loo, J. (2007). Probiotic and prebiotic influence beyond the intestinal tract. *Nutrition Reviews*, 65(11), 469–489.

[50] Lilly, D. M., & Stillwell, R. H. (1965). Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 147(3659), 747–748.

[51] Lin, T.-J., & Lee, Y.-C. (2008). High-content fructooligosaccharides production using two immobilized microorganisms in an internal-loop airlift bioreactor. *Journal of the Chinese Institute of Chemical Engineers*, 39(3), 211–217.

[52] Livermore, D. M. (2002). Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? *Clinical Infectious Diseases*, 34(5), 634–640.

[53] Lolou, V., & Panayiotidis, M. I. (2019). Functional Role of Probiotics and Prebiotics on Skin Health and Disease. *Fermentation*, 5(2), 41.

[54] Maiorano, A. E., Piccoli, R. M., Da Silva, E. S., & de Andrade Rodrigues, M. F. (2008). Microbial production of fructosyltransferases for synthesis of prebiotics. *Biotechnology Letters*, 30(11), 1867.

- [55] Markowiak, P., & Ślizewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021.
- [56] McGovern, P. E., Zhang, J., Tang, J., Zhang, Z., Hall, G. R., Moreau, R. A., Nuñez, A., Butrym, E. D., Richards, M. P., & Wang, C. (2004). Fermented beverages of pre-and proto-historic China. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(51), 17593–17598.
- [57] Meyer, D., & Stasse-Wolthuis, M. (2009). The bifidogenic effect of inulin and oligofructose and its consequences for gut health. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63(11), 1277.
- [58] Mohkam, M., Nezafat, N., Berenjian, A., Negahdaripour, M., Behfar, A., & Ghasemi, Y. (2016). Role of bacillus genus in the production of value-added compounds. In *Bacilli and Agrobiotechnology* (pp. 1–33). Springer.
- [59] Mokoena, M. P. (2017). Lactic acid bacteria and their bacteriocins: Classification, biosynthesis and applications against uropathogens: A mini-review. *Molecules*, 22(8), 1255.
- [60] Monsan, P., & Paul, F. (1995). Enzymatic synthesis of oligosaccharides. *FEMS Microbiology Reviews*, 16(2–3), 187–192.
- [61] Mori, N., Kano, M., Masuoka, N., Konno, T., Suzuki, Y., Miyazaki, K., & Ueki, Y. (2016). Effect of probiotic and prebiotic fermented milk on skin and intestinal conditions in healthy young female students. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 2015–2022.
- [62] Mussatto, S. I., Aguilar, C. N., Rodrigues, L. R., & Teixeira, J. A. (2009). Fructooligosaccharides and β -fructofuranosidase production by *Aspergillus japonicus* immobilized on lignocellulosic materials. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 59(1–3), 76–81.
- [63] Nishizawa, K., Nakajima, M., & Nabetani, H. (2001). Kinetic study on transfructosylation by β -fructofuranosidase from *Aspergillus niger* ATCC 20611 and availability of a membrane reactor for fructooligosaccharide production. *Food Science and Technology Research*, 7(1), 39–44.
- [64] Nogueira, J. C. R., & Gonçalves, M. da C. R. (2011). Probiotics in allergic rhinitis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 77(1), 129–134.
- [65] Odamaki, T., Iwabuchi, N., & Xiao, J. (2011). Effects and Mechanisms of Probiotics on the Prevention and Treatment of Allergic Rhinitis. *Lactic Acid Bacteria and Bifidobacteria: Current Progress in Advanced Research*, 239–251.

- [66] Ohland, C. L., & MacNaughton, W. K. (2010). Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 298(6), G807–G819.
- [67] Ozen, M., & Dinleyici, E. C. (2015). The history of probiotics: the untold story. *Beneficial Microbes*, 6(2), 159–165.
- [68] Palcic, M. M. (1999). Biocatalytic synthesis of oligosaccharides. *Current Opinion in Biotechnology*, 10(6), 616–624.
- [69] Pandey, K. R., Naik, S. R., & Vakil, B. V. (2015). Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. *Journal of Food Science and Technology*, 52(12), 7577–7587.
- [70] Panesar, P. S., Kumari, S., & Panesar, R. (2013). Biotechnological approaches for the production of prebiotics and their potential applications. *Critical Reviews in Biotechnology*, 33(4), 345–364.
- [71] Peng, L., He, Z., Chen, W., Holzman, I. R., & Lin, J. (2007). Effects of butyrate on intestinal barrier function in a Caco-2 cell monolayer model of intestinal barrier. *Pediatric Research*, 61(1), 37.
- [72] Peral, M. C., Huaman Martinez, M. A., & Valdez, J. C. (2009). Bacteriotherapy with *Lactobacillus plantarum* in burns. *International Wound Journal*, 6(1), 73–81.
- [73] Porro, D., Sauer, M., Branduardi, P., & Mattanovich, D. (2005). Recombinant protein production in yeasts. *Molecular Biotechnology*, 31(3), 245–259.
- [74] Prata, M. B., Mussatto, S. I., Rodrigues, L. R., & Teixeira, J. A. (2010). Fructooligosaccharide production by *Penicillium expansum*. *Biotechnology Letters*, 32(6), 837–840.
- [75] Ríos-Covián, D., Ruas-Madiedo, P., Margolles, A., Gueimonde, M., de los Reyes-Gavilán, C. G., & Salazar, N. (2016). Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Frontiers in Microbiology*, 7, 185.
- [76] Riviére, A., Selak, M., Lantin, D., Leroy, F., & De Vuyst, L. (2016). Bifidobacteria and butyrate-producing colon bacteria: importance and strategies for their stimulation in the human gut. *Frontiers in Microbiology*, 7, 979.
- [77] Rosenfeldt, V., Benfeldt, E., Valerius, N. H., Pærregaard, A., & Michaelsen, K. F. (2004). Effect of probiotics on gastrointestinal symptoms and small intestinal permeability in children with atopic dermatitis. *The Journal of Pediatrics*, 145(5), 612–616.

- [78] Rowland, I., Gibson, G., Heinken, A., Scott, K., Swann, J., Thiele, I., & Tuohy, K. (2018). Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *European Journal of Nutrition*, 57(1), 1–24.
- [79] 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*, 1–12.
- [80] Sangeetha, P. T., Ramesh, M. N., & Prapulla, S. G. (2004). Production of fructo-oligosaccharides by fructosyl transferase from *Aspergillus oryzae* CFR 202 and *Aureobasidium pullulans* CFR 77. *Process Biochemistry*, 39(6), 755–760.
- [81] Sangeetha, P. T., Ramesh, M. N., & Prapulla, S. G. (2005). Recent trends in the microbial production, analysis and application of fructooligosaccharides. *Trends in Food Science & Technology*, 16(10), 442–457.
- [82] Santivarangkna, C., Kulozik, U., & Foerst, P. (2008). Inactivation mechanisms of lactic acid starter cultures preserved by drying processes. *Journal of Applied Microbiology*, 105(1), 1–13.
- [83] Scholz-Ahrens, K. E., Adolphi, B., Rochat, F., Barclay, D. V, de Vrese, M., Açil, Y., & Schrezenmeir, J. (2016). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on mineral metabolism in ovariectomized rats—impact of bacterial mass, intestinal absorptive area and reduction of bone turn-over. *NFS Journal*, 3, 41–50.
- [84] Sheu, D., Duan, K., Cheng, C., Bi, J., & Chen, J. (2002). Continuous Production of High-Content Fructooligosaccharides by a Complex Cell System. *Biotechnology Progress*, 18(6), 1282–1286.
- [85] Shoaf, K., Mulvey, G. L., Armstrong, G. D., & Hutkins, R. W. (2006). Prebiotic galactooligosaccharides reduce adherence of enteropathogenic *Escherichia coli* to tissue culture cells. *Infection and Immunity*, 74(12), 6920–6928.
- [86] Sicard, D., & Legras, J.-L. (2011). Bread, beer and wine: yeast domestication in the *Saccharomyces sensu stricto* complex. *Comptes Rendus Biologies*, 334(3), 229–236.
- [87] Suk, J., Park, J., & Kang, S. (2018). Effects of *Lactobacillus reuteri* Intake to Facial Skin Condition of Women. *Journal of the Korean Society of Cosmetology*, 24(4), 661–670.

- [88] Taylor, A. L., Dunstan, J. A., & Prescott, S. L. (2007). Probiotic supplementation for the first 6 months of life fails to reduce the risk of atopic dermatitis and increases the risk of allergen sensitization in high-risk children: a randomized controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 119(1), 184–191.
- [89] Terpe, K. (2006). Overview of bacterial expression systems for heterologous protein production: from molecular and biochemical fundamentals to commercial systems. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 72(2), 211.
- [90] Van Baarlen, P., Wells, J. M., & Kleerebezem, M. (2013). Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. *Trends in Immunology*, 34(5), 208–215.
- [91] Vandenplas, Y., Zakharova, I., & Dmitrieva, Y. (2015). Oligosaccharides in infant formula: more evidence to validate the role of prebiotics. *British Journal of Nutrition*, 113(9), 1339–1344.
- [92] Varzakas, T., Kandyli, P., Dimitrellou, D., Salamoura, C., Zakyntinos, G., & Proestos, C. (2018). Innovative and fortified food: Probiotics, prebiotics, gmos, and superfood. In *Preparation and Processing of Religious and Cultural Foods* (pp. 67–129). Elsevier.
- [93] Vergin, F. (1954). Anti-und Probiotica. *Hipokrates*, 25, 116–119.
- [94] Wagner, R. D., Warner, T., Roberts, L., Farmer, J., & Balish, E. (1997). Colonization of congenitally immunodeficient mice with probiotic bacteria. *Infection and Immunity*, 65(8), 3345–3351.
- [95] Wan, L. Y. M., Chen, Z. J., Shah, N. P., & El-Nezami, H. (2016). Modulation of intestinal epithelial defense responses by probiotic bacteria. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(16), 2628–2641.
- [96] Wan, M. L. Y., Ling, K. H., El-Nezami, H., & Wang, M. F. (2018). Influence of functional food components on gut health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(12), 1927–1936. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1433629>
- [97] Watanabe, J., Sasajima, N., Aramaki, A., & Sonoyama, K. (2008). Consumption of fructo-oligosaccharide reduces 2, 4-dinitrofluorobenzene-induced contact hypersensitivity in mice. *British Journal of Nutrition*, 100(2), 339–346.

- [98] Weijers, C. A. G. M., Franssen, M. C. R., & Visser, G. M. (2008). Glycosyltransferase-catalyzed synthesis of bioactive oligosaccharides. *Biotechnology Advances*, 26(5), 436–456.
- [99] Weise, C., Zhu, Y., Ernst, D., Kühl, A. A., & Worm, M. (2011). Oral administration of *Escherichia coli* Nissle 1917 prevents allergen-induced dermatitis in mice. *Experimental Dermatology*, 20(10), 805–809.
- [100] Weston, S., Halbert, A., Richmond, P., & Prescott, S. L. (2005). Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Archives of Disease in Childhood*, 90(9), 892–897.
- [101] Yin, J., Li, G., Ren, X., & Herrler, G. (2007). Select what you need: a comparative evaluation of the advantages and limitations of frequently used expression systems for foreign genes. *Journal of Biotechnology*, 127(3), 335–347.
- [102] Yoon, S.-H., Mukerjea, R., & Robyt, J. F. (2003). Specificity of yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) in removing carbohydrates by fermentation. *Carbohydrate Research*, 338(10), 1127–1132.
- [103] Yun, J. W. (1996). Fructooligosaccharides—occurrence, preparation, and application. *Enzyme and Microbial Technology*, 19(2), 107–117.
- [104] Yun, J. W., Lee, M. G., & Song, S. K. (1994). Batch production of high-content fructo-oligosaccharides from sucrose by the mixed-enzyme system of β -fructofuranosidase and glucose oxidase. *Journal of Fermentation and Bioengineering*, 77(2), 159–163.