



Yeni Nesil Fonksiyonel Bileşenler Olarak Postbiyotikler ve Biyoaktif Özellikleri^A

Merve ÖZBAY-ARI¹, Lütfiye YILMAZ-ERSAN^{2*}

Öz: Postbiyotikler, konakçı sağlığı üzerine olumlu etkiler gösteren cansız mikroorganizmalar ve/veya bunların bileşenleridir. Postbiyotiklerin kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olsa da spesifik fizyolojik etkiler sağlayarak konak sağlığının iyileştirilmesinde sayısız olumlu etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Kolay depolanabilme, uzun raf ömrü, seri üretim kapasitesi, gıdaların mikrobiyal bozulmasını önlemesi gibi çeşitli avantajlara sahip olması gıda, hayvancılık ve farmakoloji alanında kullanılabilirliklerini de sağlamaktadır. Tüm bu özellikleri dikkate alındığında postbiyotikler birçok endüstri alanında kullanılabilir yeni nesil fonksiyonel bileşenler olarak kabul edilmektedir. Bu makalede, postbiyotik terminolojisi, üretimi, karakterizasyonu, biyoaktivitesi, sağlığı geliştirici etkisi ve endüstriyel uygulamaları gibi kavramlar hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: probiyotik, postbiyotik, fonksiyonel bileşen, biyoaktivite.

^A Yapılan bu çalışma etik kurul izni gerektirmemektedir. Makale araştırma ve yayın etiğine uygun olarak hazırlanmıştır.

* **Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** *Sorumlu yazar/Corresponding Author: ¹ Merve ÖZBAY-ARI, Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye, mervozby@gmail.com, [OrcID 0000-0001-6408-4563](https://orcid.org/0000-0001-6408-4563)

² Lütfiye YILMAZ-ERSAN ² Bursa Uludağ Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Bursa, Türkiye lutfiyey@uludag.edu.tr, [OrcID 0000-0002-8482-5055](https://orcid.org/0000-0002-8482-5055)

Postbiotics as Next-Generation Functional Components and Their Bioactive Properties

Abstract: Postbiotics are non-living microorganisms and their components that benefit host health. Although the exact mechanisms of postbiotics are not fully understood, they have been shown to have numerous beneficial effects in improving host health through specific physiological effects. They have various advantages, such as easy storage, long shelf life, mass production capacity, and prevention of microbial spoilage of food, and can be used in food, animal husbandry, and pharmacology. Considering all of these characteristics, postbiotics are considered the next generation of functional components that can be used in a wide range of industries. This article provides information on concepts such as postbiotic terminology, production, characterization, bioactivity, health-promoting effects, and industrial applications.

Keywords: probiotic, postbiotic, functional component, bioactivity.

Giriş

Son yıllarda tüketicilerin beslenme ve sağlık arasındaki ilişkiye dair farkındalıklarının artması fonksiyonel gıdalara olan talebi de etkilemektedir. Bu kapsamda, hayat kalitesi ve sağlık üzerine olumlu etkiler gösteren, doğal, ekonomik ve sürdürülebilir beslenme modelini benimseyen fonksiyonel gıda çeşitliliğinin genişletilmesi hem araştırmacılar hem de üreticiler tarafından amaçlanmaktadır. Fonksiyonel gıda “temel beslenmenin ötesinde sağlık yararları sağlayan herhangi bir gıda ya da gıda bileşeni” olarak tanımlanmaktadır. Fonksiyonel gıda, “nütrasötikler”, “terapötikler” “destekleyici gıda”, “medikal gıda”, “zenginleştirilmiş gıda”, “diyet gıda” gibi benzeri isimler ile de adlandırılmaktadır. Fonksiyonel gıdalar; i) fonksiyonel bileşen içeren doğal gıda, ii) fonksiyonel bileşen katkılı, iii) istenmeyen bir bileşiği çıkartılan gıda olarak sınıflandırılmaktadır. Probiyotikler, prebiyotikler, fitokimyasallar, mikroalgler, çoklu doymamış yağ asitleri ve sülfür içeren bileşenler yeni nesil gıda formülasyonlarında en fazla kullanılan fonksiyonel bileşenlerdir (Scrinis, 2008; Lobo ve ark., 2010; Betoret ve ark., 2011; Guimarães ve ark., 2018; Yılmaz-Ersan ve Topçuoğlu, 2019; Topçuoğlu ve Yılmaz Ersan, 2020).

Tarihsel süreçte ilk olarak, probiyotik kelimesi Yunanca “pro” ve “biota” kelimelerinden türetilerek “yaşam için olan” olarak ifade edilmiş olup, konağın sağlık kalitesini artıran her madde ya da organizmayı tanımlamak için kullanılmıştır (Patel ve ark., 2020). Probiyotikler 2014 yılında Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Derneği (ISAAP) tarafından düzenlenen panelde, “yeterli miktarlarda tüketildiğinde konakçıya sağlık yararı sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmıştır. Bu tanım, probiyotiklerin mikrobiyal, canlı ve sağlığa yararlı olmak üzere üç temel kritere sahip olması gerektiğini belirtmekte olup, çok çeşitli mikroorganizmaları ve uygulamaları da kapsamaktadır (Salminen ve ark., 2021). Probiyotik kapsamında değerlendirilen ürünlerde ise

en az bir bilimsel olarak kanıtlanmış sağlık yararı bulunan, yeterli sayıda mikroorganizmayı içermesi ve bu mikroorganizmanın raf ömrü süresince canlı kalması gerekmektedir (Binda ve ark., 2020).

Probiyotikler bağırsak mikrobiyomunu modüle ederek sağlık üzerine olumlu etkiler göstermektedir. Fakat canlılık kontrolleri gibi tekno-işlevsel sınırlamalar gıda ve ilaç sektörlerindeki potansiyel uygulamaları engellemektedir. Bununla birlikte, probiyotikler üzerine yapılan araştırmalarda, bilinmeyen moleküler mekanizmalar, türe özgü davranışlar, suşa özgü fonksiyonel etki göstermeleri, antibiyotik direnç geliştirebilmeleri, virülans gen transferi gibi bazı olumsuz özelliklere de sahip olabilecekleri belirtilmektedir. Ürün uygulamalarında ise probiyotiklerin üretim sürecinde canlılığının ve stabilitesinin korunması, kommensal bağırsak mikrobiyotasının kolonizasyonuna engel olması, fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilmesi, enflamatuvar yanıt enfektif endokardit, sepsis, doku ya da kana bakteriyel translokasyon ve bağırsıklığı baskılanmış bireylerde bakteriyemi gibi önemli dezavantajlarının olabileceği de ifade edilmektedir (Kechagia ve ark., 2013; Ayichew ve ark., 2017; Evivie ve ark., 2017; Piqué ve ark., 2019; Suez ve ark., 2019; Nataraj ve ark., 2020; Rad ve ark., 2022). Son yıllarda probiyotiklerin ifade edilen dezavantajlarının avantaja dönüştürülebilmesi amacı ile bu mikroorganizmaların inaktif formları ve metabolomikleri üzerine yapılan araştırma sayısı artış göstermektedir. Odak noktasının, canlı probiyotik mikroorganizmalardan canlı olmayan formlarına ve metabolomiklerine doğru yönelmesi “postbiyotik” ve “paraprobiyotik” kavramlarının ortaya çıkmasına neden olmuştur. Konu ile ilgili çalışmalar incelendiğinde postbiyotiklerin probiyotiklere göre (i) saf formda mevcut olması, (ii) üretim ve depolama kolaylığı, (iii) endüstriyel ölçekte çoğaltma için üretim sürecinin elverişliliği, (iv) spesifik etki mekanizması, (v) Örüntü Tanıma Reseptörleri (PRR) tanıma ve etkileşim sırasında Mikroorganizmalarla İlişkili Moleküler Modelin (MAMP) daha iyi erişilebilirliği, (vi) spesifik ligand-reseptör etkileşimleri ile yalnızca hedeflenen etkiyi tetikleme olasılığının daha yüksek olması gibi avantajlara sahip olmaları, yeni nesil nutrasötikler olabileceklerini göstermektedir (Adams, 2010; Aguilar-Toalá ve ark., 2018; Nataraj ve ark., 2020; Martorell ve ark., 2021).

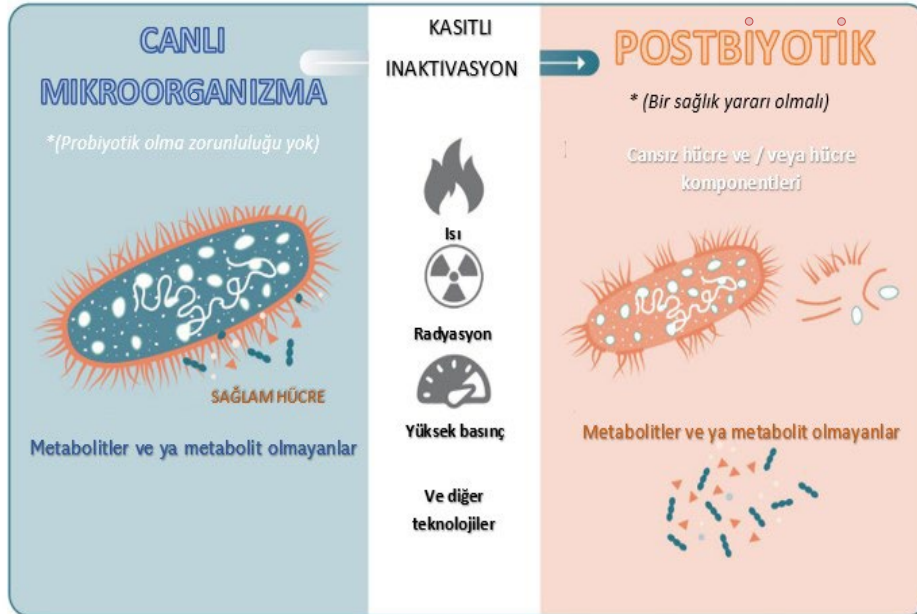
Postbiyotikler

Probiyotik teriminde olduğu gibi postbiyotik ifadesi de Yunanca’dan türetilmiş olup, “post” ön eki “sonra”, “biyotik” kelimesi ise “canlılık /yaşamsal” anlamına gelmektedir. Postbiyotik kelime olarak “yaşam sonrası” ya da “cansız form”u belirtmek için kullanılmaktadır. Mikroorganizmaların inaktif formları ve oluşturdukları metabolomiklerin de fonksiyonel etkilerinin kanıtlanması postbiyotikler üzerine çalışmaları teşvik etmiş ve terminolojilerin geniş yelpazesi birçok bilim insanının alt tanımlar ortaya koymasına yol açmıştır. Şekil 1’de farklı araştırmacılar tarafından postbiyotik terimini ifade eden tanımlamalar kronolojik olarak gösterilmektedir. 2021 yılında ISAAP “konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan cansız mikroorganizmalar ve/veya bunların bileşenleri” olarak tanımlamışlardır. 2024 yılında ise aynı konsensüs tarafından bu tanımlama ile ilgili farklı yaklaşımlar ele alınmış ve yapılacak çalışmalar ile tanımlamalarında güncellenebileceği belirtilmiştir (Vinderola ve ark., 2024).



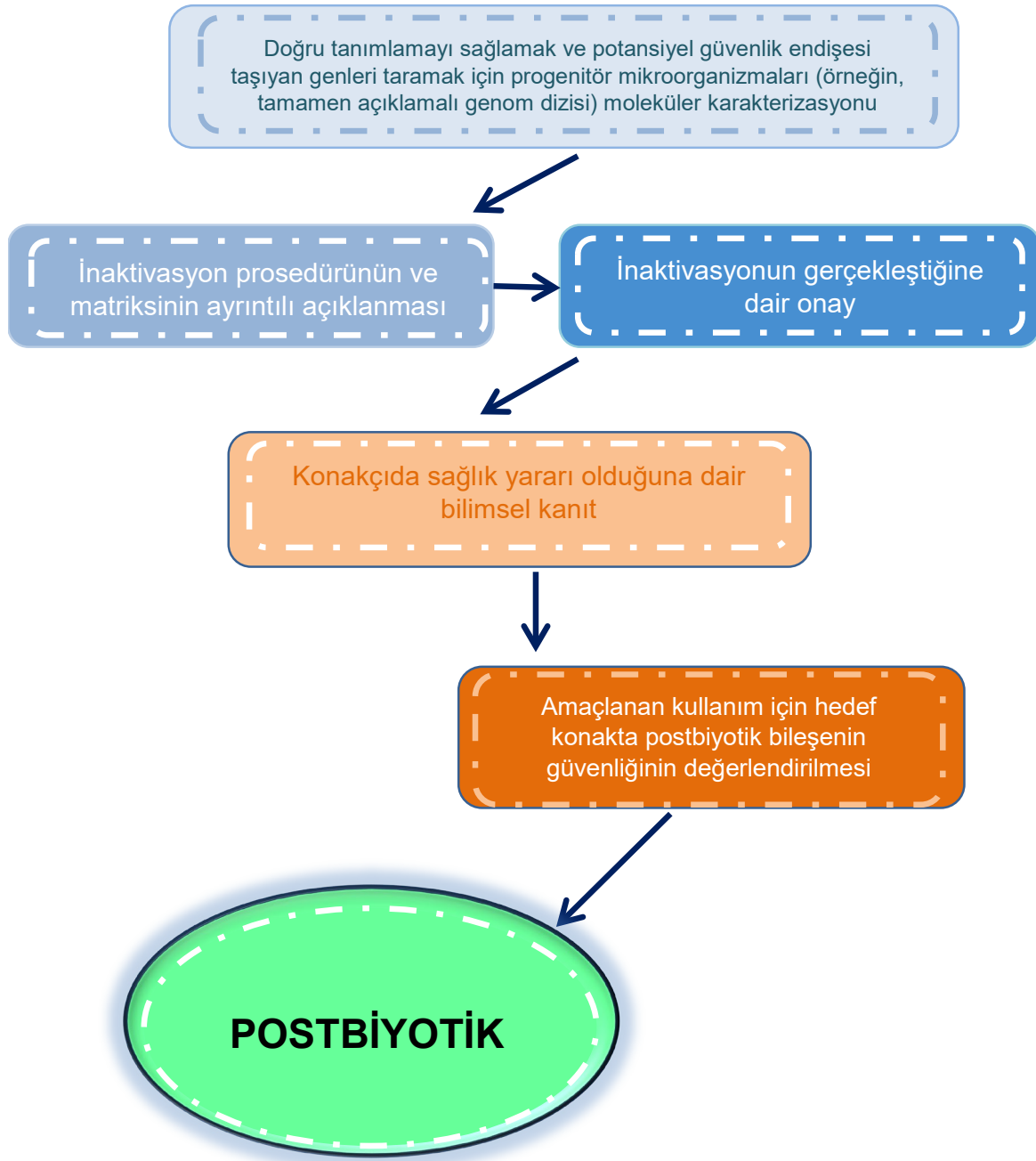
Şekil 1. Postbiyotik teriminin tarihsel tanımlamaları (Vasiljevic ve Shah, 2008; Salminen ve ark., 2021)

Canlı bir mikroorganizmanın inaktivasyon işlemi ile sağlam cansız hücreler, hücre bileşenleri ya da sağlam cansız hücreler ile hücre karışımı elde edilmektedir. Aynı zamanda bu işlem potansiyel olarak fonksiyonel özelliklere sahip yeni metabolomiklerin de ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (Vinderola ve ark., 2024). Şekil 2’de de gösterildiği gibi kasıtlı inaktivasyon işlemi postbiyotiklerin oluşumunu sağlamaktadır.



Şekil 2. Postbiyotiklerin elde edilmesi (Vinderola ve ark., 2024).

Postbiyotik üretiminin bir parçası olarak canlı bir mikroorganizmaya canlılığın sona erdirilmesine yönelik ısı, radyasyon, yüksek basınç gibi kasıtlı bir işlem uygulanmaktadır. İnaktivasyon aşaması, sağlam cansız hücreleri, hücre bileşenlerini veya sağlam cansız hücreler ve hücre bileşenlerinin bir karışımının oluşmasına neden olmaktadır. Progenitör mikroorganizmanın mutlaka probiyotik olması gerekmemektedir. Şekil 2 de de görüldüğü gibi postbiyotik ürünler mikroorganizmalardan elde edilmesine rağmen probiyotik türevi olma şartı bulunmamaktadır. ISAAP 2024 yılında yayımladığı raporda izole edilmiş ve saflaştırılmış metabolitlerin postbiyotik olamayacağını belirtilmiştir. Ancak bakteriyel biyokütleden ayrılmış ve işlenmemiş süpernatantlar postbiyotikler olarak tanımlanmıştır. Bu raporda postbiyotik terimi tanımlanırken canlı mikroorganizmaların inaktivasyonu için kasıtlı bir işlem prosedürünün uygulanması gerekliliği de vurgulanmıştır (Vinderola ve ark., 2024). Örneğin, canlı bir mikroorganizma olarak uygulandığında irritabl bağırsak sendromunu hafiflettiği gösterilen *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75, aynı suşun ısıyla inaktive edilerek postbiyotik olarak üretildikten sonra da etkili olduğunu göstermek üzere ikinci bir klinik çalışma gerçekleştirilmiştir (Guglielmetti ve ark., 2011; Andresen ve ark., 2020). Bu bulgulara rağmen, *B. bifidum* MIMBb75 probiyotik suşunun, kasıtlı bir işlem uygulanmadan raf ömrü boyunca hücre canlılığını kaybetmesi ile (canlı olmayan formu) postbiyotik olarak tanımlanamayacağı bildirilmektedir. Isı inaktivasyon işleminin bir mikroorganizmaya kasıtlı, kontrollü ve tekrarlanabilir şekilde uygulanması, uzun bir raf ömrü boyunca meydana gelen hücre inaktivasyonu ile aynı süreç olarak kabul edilmemekte ve biyolojik olarak aynı aktif bileşenlerin oluşamayacağı bildirilmektedir (Vinderola ve ark., 2024). Uygun güvenlik değerlendirmesi, progenitör mikroorganizmanın karakterizasyonu ve taranması, toksijenik unsurlar için elde edilen hazırlık, uygun klinik öncesi ve klinik güvenlik verilerinin toplanması bir postbiyotik geliştirme süreçleridir. Postbiyotiklerin üretimi, inaktive edilmiş mikroorganizmaları gerektirmektedir. Probiyotik hücrelerin inaktivasyonu, mikroorganizmanın hücre yapılarını veya fizyolojik fonksiyonlarını değiştirebilen çeşitli teknolojik stratejiler kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bununla birlikte, postbiyotik üretmek için uygulanan inaktivasyon yöntemi ile canlı formun sağladığı faydalı etkilerin de korunması gerektiği vurgulanmaktadır (de Almada ve ark., 2016). Bu anlamda hem laboratuvar hem de endüstriyel proseslerde postbiyotiklerin formalin gibi kimyasallar, sonikasyon, enzimatik işlemler ve solvent ekstraksiyonu dahil olmak üzere farklı hücre parçalama yöntemleri kullanılarak üretilebileceği bildirilmektedir (Amaretti ve ark., 2013; Tiptiri-Kourpeti ve ark., 2016; Piqué ve ark., 2019). Isıl işlem yöntemi, probiyotik mikroorganizmaların inaktif formunu oluşturmak için en sık uygulanan prosestir (de Almada ve ark., 2016). Bununla birlikte canlı olmayan hücreleri ve bunların metabolitlerini elde etmek için potansiyel olarak kullanılacak başka yöntemler de söz konusudur. Bu spesifik inaktivasyon yöntemleri, mikroorganizmaların termal direncine ve spesifik termal direncine (örn. vejetatif hücre veya sporlar, gelişme ortamı, gelişme aşaması, su aktivitesi vb.) bağlı olduğundan süreler ve sıcaklıklar değişebilmektedir. Postbiyotiklerin saflaştırılma aşamasında ise santrifüjleme, diyaliz, liyofilizasyon ve kolon saflaştırma prosedürleri uygulanmaktadır (Ramakrishna ve ark., 2019; Barros ve ark., 2020; Vallejo-Cordoba ve ark., 2020). Bu kapsamda ISAAP tarafından önerilen postbiyotik üretim prosedürü Şekil 3'te belirtilmiştir.



Şekil 3. Bir bileşenin postbiyotik olarak tanımlanabilmesi için ISAAP (2024) tarafından belirtilen gerekli kriterler

Postbiyotiklerin Sınıflandırılması

Postbiyotikler, belirtilen fizyolojik faydalara (anti-inflamatuar, antioksidan, antihipertansif, antiproliferatif, antimikrobiyal, hipokolesterolemik ve immünomodülatör aktiviteler) göre veya hem bakteriyel hücre bileşiklerinden hem de mikrobiyal etkiden (gıda matriksi üzerinde mikrobiyal enzimatik aktiviteden

metabolitlerin ve ürünlerin sentezi) türetilen bileşimlerine göre farklı kategorilerde sınıflandırılmaktadırlar (Barros ve ark., 2020). Probiyotikler tarafından muramil dipeptid, teikoik asit, lipopolisakkarit, ekzopolisakkaritler, laktospin ve indol dahil olmak üzere farklı postbiyotik türleri üretilmektedir (Hayes ve Vargas, 2016). Postbiyotikler, probiyotikler tarafından salgılanan enzimler, proteinler, kısa zincirli yağ asitleri, vitaminler, biyosülfaktanlar, amino asitler, peptitler, organik asitler vb. gibi hücre dışı süpernatantlardan salgılanan metabolik ürünler olarak bilinmektedirler (Aguilar-Toalá ve ark., 2018; Nataraj ve ark., 2020; Amiri ve Kazemi, 2022; Thorakkattu ve ark., 2022). Aynı zamanda hücre içermeyen süpernatantlar, biyojenikler, metabolitler ve probiyotik aktivitenin metabolik atıkları da bu sınıfta yer almaktadır (Malashree ve ark., 2019). Postbiyotiklere ait bilimsel çalışmalar incelendiğinde bu terim altında sınıflanan bazı metabolomikler aşağıda belirtilmiştir;

- a) B vitamini sentezi biotin, kobalamin, folatlar, nikotinik asit, pantotenik asit, piridoksin (Bourebaba ve ark., 2022; Park ve ark., 2022)
- b) K Vitamini (Hill, 1997)
- c) Kısa zincirli yağ asitleri (Morrison ve Preston, 2016)
- d) Glutatyon (Mikelsaar ve Zilmer, 2009)
- e) Antimikrobiyal peptidler (Dobson ve ark., 2012)
- f) Fenilasetik asit (Ohhira ve ark., 2004)
- g) D-amino asitler (Cava ve ark., 2011)
- h) Hidrojen peroksit (Hertzberger ve ark., 2014)
- i) Uçucu organik bileşikler (Bos ve ark., 2013)
- j) Fitoöstrojenler: Equol, enterolakton, enterodiol (Frankenfeld ve ark., 2014)
- k) Urolithin A ve urolithin B (Larrosa ve ark., 2006; Espín ve ark., 2013)
- l) Fulvik asitler (Pelton, 2020)

Postbiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri

2024 yılında ISSAP'ın yaptığı güncel tanımlar dikkate alındığında, probiyotikler ve postbiyotikler bir madalyonun iki yüzü olarak kabul edilebilmekte, canlılığın kaybı bir fonksiyonel bileşenden (probiyotik) diğer fonksiyonel bileşene (postbiyotik) geçiş olarak kabul edilmektedir. Örneğin, *Lactobacillus gasseri* CP2305 suşunun canlı formu irritabl bağırsak sendromlu hastalarda yaşam kalitesini ve klinik semptomları üzerine, inaktif formu ise bağırsak ortamı ve fonksiyonu üzerine olumlu etki göstermiştir. Benzer şekilde, *Akkermansia muciniphila* ATCC BAA -835'in, canlı, pastörize ve cansız formunun obez ve aşırı kilolu gönüllülerde çeşitli metabolik parametreleri iyileştirdiği belirlenmiştir (Vinderola ve ark., 2024). Bu örneklerden farklı olarak, bazı probiyotik mikroorganizmaların bağırsak sağlığının korunması ve iyileştirilmesinde etkili olmadığı ya da güvenlik nedenleriyle kullanılmadığı ancak ürettikleri postbiyotiklerin bu konuda etkili rol oynadığı da

bildirilmektedir (Ford ve ark., 2018). Örneğin, genel olarak yararlı bir endojen bağırsak mikroorganizması olarak kabul edilen *Faecalibacterium prausnitzii*, şu anda tüketilmesi güvenli görülmediğinden probiyotikler ile tedavide canlı bir mikroorganizma olarak uygulanmamaktadır. Ancak çalışmalar *F. prausnitzii*'nin bütirat üretiminin bağırsak sağlığına olumlu etkiler sağladığını göstermekte, bütirat içeren inaktive edilmiş bir *F. prausnitzii* preparatına dayanan postbiyotik tedaviyle aynı sağlık yararlarını elde etmek mümkün olabilmektedir (Rooks ve Garrett, 2016). Ayrıca canlı olduklarında patojen olarak kabul edilen bazı mikroorganizmalar dahi postbiyotik geliştirmek için kullanılabilir. Örnek olarak solunum yolu için bağışıklık güçlendirici olarak kullanılabilen patojen lizatlarının bir karışımı gösterilebilmektedir (Kaczynska ve ark., 2022).

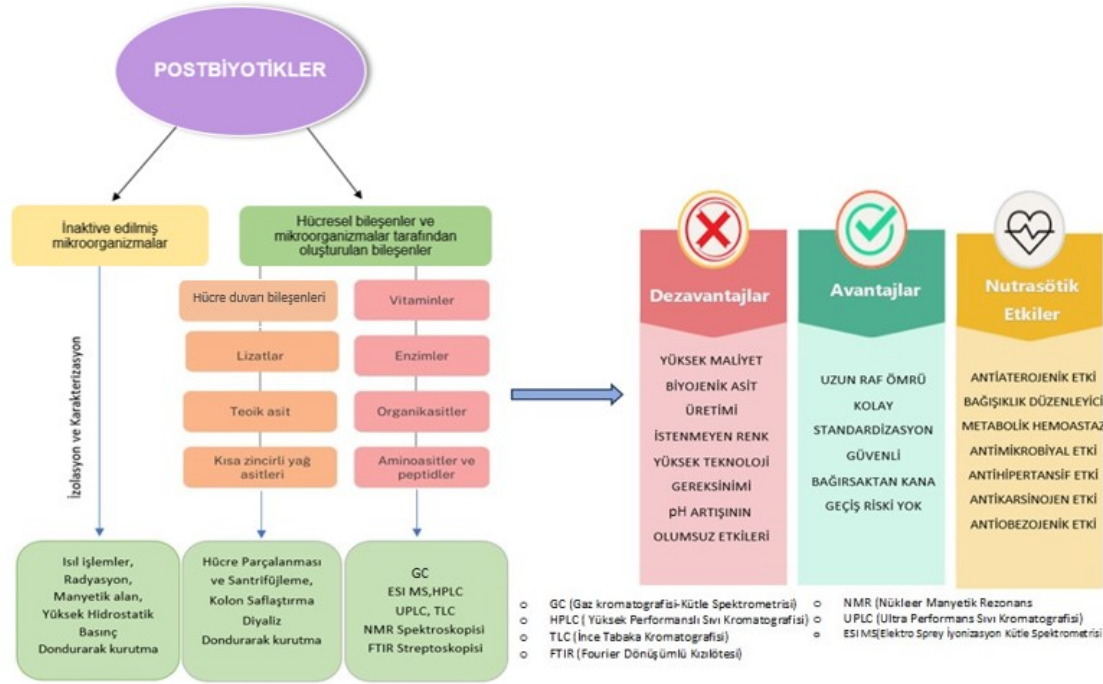
Son yıllarda, postbiyotiklerin nütrasötik etkilerinden yararlanılarak, insan sağlığının iyileştirilmesi, karmaşık konakçı-mikroorganizma etkileşimlerine ilişkin kanıtların genişletilmesi, hastalıkların önlenmesi ve tedavisine yönelik yenilikçi ve kişiselleştirilmiş yaklaşımların artması beklenmektedir. Bu kapsamda postbiyotikler üzerine yapılan çalışmalar, antioksidan, antimikrobiyal, anti-inflamatuar, antiproliferatif ve immünomodülatör aktiviteler yoluyla bağırsak sağlığını korumak için fizyolojik faydalar sağlayabildiğini göstermektedir (Şekil 4). Ancak etki mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (Nozari ve ark., 2019; Izuddin ve ark., 2020; Nataraj ve ark., 2020; Vallejo-Cordoba ve ark., 2020; Duarte ve ark., 2022; Rad ve ark., 2022; Gurunathan ve ark., 2023; Prajapati ve ark., 2023). Asetik asit, bütirik asit ve propiyonik asit gibi postbiyotik örneği olan kısa zincirli yağ asitleri, bağırsakların fizyolojik fonksiyonları ve sindirim fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadırlar. Besinlerin sindirimi ve emiliminde, spesifik metabolik yollara katılarak bağırsak sağlığının korunmasında görev almaktadırlar (Hayes ve Vargas, 2016; Holanda ve ark., 2020).

Postbiyotikler sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının oluşturulması, obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların yönetimi için potansiyel nütrasötikler olarak görülmektedir. Hücre duvarı bileşenleri, lipoteikoik asitler, muramil dipeptit, ekzopolisakkarit, ürolitinler, kısa zincirli yağ asitleri, bakteriyosinler ve hücre içermeyen lizatlar başlıca anti-obezite faktörleri kanıtlanan postbiyotikler olarak belirtilmektedir. Bu postbiyotikler, i) harcanan enerjinin artması, ii) adipogenezin azalması ve adiposit farklılaşması, iii) iştahın baskılanması, iv) lipid emiliminin inhibisyonu, v) lipid metabolizmasının ve bağırsak disbiyozunun düzenlenmesi gibi çeşitli mekanizmalar ile obeziteyi önleyici etkiler göstermektedirler (Seo ve ark., 2022; Park ve ark., 2023).

Postbiyotikler konakçıya immünomodülatör aktivite sağlamak ve yaşlılar, transplantasyon hastaları veya prematüre yenidoğanlar gibi immün yetmezliğe sahip bireylerde olduğu gibi canlı probiyotik bakteri kullanımının endike olmadığı durumlarda daha güvenli bir alternatif sunabilmektedirler (Yeşilyurt ve ark., 2021).

Postbiyotikler, hücre büyümesini ve çoğalmasını engelleyerek ve apoptotik etkileri artırarak antikarsinojen özellikler de sergilemektedir. Kısa zincirli yağ asitleri, metabolitler, mikrobiyal hücre fraksiyonları, fonksiyonel proteinler, ekzopolisakkaritler ve hücre lizatları dahil olmak üzere çeşitli postbiyotikler antikarsinojen aktiviteye sahip bileşenler olarak gösterilmektedir (Wegh ve ark., 2019; Zendeboodi ve ark., 2020; Nowak ve ark., 2022). Postbiyotiklerin antikarsinojen etkisi, postbiyotiklerin ekstrakte edildiği probiyotik suşa, postbiyotik tırüne ve kanserli organa bağlı olarak değişmektedir (Moradi ve ark., 2021; Gurunathan ve ark., 2023). Genel olarak postbiyotiklerin antikarsinojen aktivitesinin; hücrenin canlılığının azaltılması, bağışıklık tepkisinin

düzenlenmesi, karsinogen ve mutajenik ajanların kontrolü, apoptotik hücre ölüm yolunun aktivasyonu, bağırsak disbiyozunun inhibisyonu, otofaji ile tümör hücresinin ölümünün artırılması olmak üzere çeşitli moleküler mekanizmalar şeklinde olduğu belirtilmektedir (Nozari ve ark., 2019).



Şekil 4. Postbiyotikler ve etki mekanizmaları (Aggarwal ve ark., 2022)

Laktik asit bakterilerinden elde edilen ekzopolisakkaritler, bağırsak epitel bariyerini güçlendiren mekanizmada rol oynamalarının yanı sıra doğal ve güçlü antioksidanlar olarak da etki göstermektedirler. Yapılan çalışmalarda; laktik asit bakterilerinden elde edilen ekzopolisakkaritlerin hepatoma HepG2 hücreleri üzerinde hem antioksidatif hem de antiproliferatif etkileri kanıtlamıştır. *Bacillus coagulans*'tan elde edilen ekzopolisakkaritlerin, önemli antioksidan ve serbest radikal temizleme aktiviteleri olduğu saptanmıştır. *Lactiplantibacillus plantarum* subsp. *plantarum* ekzopolisakkaritlerinin ise reaktif oksijen türlerinin temizlenmesini ve lipid peroksidasyonunun azaltılmasını içerebilecek antioksidan etkileri saptanmıştır (Scott ve ark., 2022).

In vivo çalışmalarda postbiyotik uygulamasının inflamasyon ve ilgili hastalıklar üzerindeki etkisi de değerlendirilmiştir. Chung ve ark. (2019), ısı işlemi (80°C, 30 dakika, 17 mg/kg, 5 hafta) uygulayarak inaktif hale getirilen postbiyotik *Enterococcus faecalis*'in sıçanlarda bağırsak iltihabı üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, postbiyotik *E. faecalis*'in sıçanlarda bağırsak iltihabını iyileştirme, kolite ve kolorektal kansere karşı biyokoruyucu özellikte olduğu bildirilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü kolorektal kanser ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, 2030 yılına kadar bu hastalığın yaklaşık 17 milyon ölüme neden olacağını öngörmektedir. Mide ve kolon kanserlerinin yüksek sıklığı,

araştırmacıları, hastalığın prevalansını önlemek amacıyla yeni ve doğal bileşenler keşfetmeye yöneltmektedir (Abbasi ve ark., 2023). Yapılan bir çalışmada, *Rhizopus nigricans*'tan (ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılan zigomiset filamentli mantar) izole edilen ekzopolisakkaritlerin, AMP ile aktifleşen protein kinaz (AMPK) yolunu aktive ederek hem *in vitro* hem de *in vivo* kolon kanseri hücre apoptozunu indüklediği gösterilmiştir (Lu ve ark., 2020; Kvakova ve ark., 2022) Neffe-Skocińska ve ark. (2024), kombucha içeceklerinden izole edilen *Gluconobacter oxydans* suşlarının santrifüj işlemi ile elde ettikleri postbiyotik hücresiz süpernatant ve hücresiz nötralize süpernatantlarının antimikrobiyal ve antikarsinojen etkilerini incelemişlerdir. Çalışılan *G. oxydans* suşlarının hücresiz süpernatantları, neoplastik özelliklere sahip iki insan hücre hattının ve kanserli olmayan bir hücre hattının ölüm sürecini uyararak için farklı etkiler göstermişlerdir. Asetik asit bakterilerinin hücresiz süpernatantlarının, özellikle de *G. oxydans* KNS30 suşunun potansiyel antikarsinojen aktivitesi gastrik adenokarsinom hücre hattına (AGS) karşı gösterilmiştir. Myeong ve ark. (2023), taze turp suyu kimchisinden izole edilen postbiyotik *L. plantarum* MD35'in fare kemik iliği kaynaklı makrofaj kültüründe osteoklast farklılaşması etkisini araştırmışlardır. Hayvan modelinde, postbiyotik MD35'in oral yoldan uygulanması, trabeküler kemik kaybını önemli ölçüde iyileştirdiği ve femoral plak büyümesinin tahribatını azalttığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle postbiyotik *L. plantarum* MD35'in, osteoklastla ilişkili moleküler mekanizmaların düzenlenmesi yoluyla osteoklastogenezi baskılayarak menopoz sonrası osteoporoz için potansiyel bir terapötik aday olabileceği gösterilmiştir.

Motei ve ark. (2023), çift-kör, randomize, plasebo kontrollü ve paralel olarak gerçekleştirdiği çalışmada *Bifidobacterium breve* BB091109 postbiyotik ekstraktının 90 gün boyunca 500 mg takviye olarak alınmasının kan ve tükürük örneklerinde açlık CRP, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , DHEA, estradiol, estriol, progesteron, kortizol ve insan büyüme hormonu seviyelerine etkisini analiz etmişlerdir. Çalışmanın sonucunda, *B. breve* postbiyotik ekstraktı takviyesinin 40-55 yaşlarındaki kadınlarda CRP, IL-6 seviyeleri, DHEA, estradiol ve estriol değerlerinde olumlu etkiler gösterdiği, endokrin fonksiyonunu iyileştirdiği ve inflamatuvar belirteçlerde koruyucu değişikliklere neden olduğu kanıtlanmıştır. Bu bulgular, *B. breve* postbiyotik ekstraktının belirtilen popülasyonda (40-55 yaşlarındaki kadınlarda) hormonal dengeyi destekleme ve inflamasyonu azaltma konusundaki potansiyel sağlık yararlarını vurgulamaktadır.

Preklinik bir çalışmada, *L. plantarum*'dan türetilen postbiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasının bileşimini optimize edebildikleri ve *in vivo* olarak kısa zincirli yağ asitleri ile nöroaktif moleküllerin (5-hidroksitriptamin, γ -aminobütirik asit) seviyelerini önemli ölçüde modüle edebildikleri saptanmıştır. Bu olumlu etki sonucu *Salmonella*'nın neden olduğu nörolojik işlev bozukluklarının iyileştirildiği kanıtlanmıştır (Wu ve ark., 2022).

Nishida ve ark. (2017), *L. gasseri* CP2305'nin postbiyotiklerinin psikobiyotik etkilerini değerlendirmek amacıyla fermente bir süt içeceği geliştirmişlerdir. Çalışmada 21 erkek ve 11 kadın sağlıklı öğrenci 5 hafta süresince günde 190 g dozunda postbiyotik içeren süt içecekleri tüketmiştir. İnaktif LAB içeren sütlü içeceklerin erkeklerde uyku kalitesini kadınlara göre daha fazla arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca erkeklerde uyku süresi artmasının yanı sıra, uykuya dalma süresi de azalmıştır. Yapılan çalışma, postbiyotik içeren gıdaları tüketmenin psikobiyotik etkilerine ilişkin dikkat çekici bulguları ortaya koymuştur. Postbiyotiklerin etki mekanizmalarının

tam olarak bilinmediğinden ve mikrobiyota ile beyin arasındaki ilişki tam olarak açıklanamadığından bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu çalışmada vurgulanmıştır.

Probiyotiklerden üretilen metabolitlerin, cilt rahatsızlıklarının tedavisinde olumlu etkiler gösterdiklerine dair bilimsel kanıtlar artmaktadır (da Silva Vale ve ark., 2023). Postbiyotiklerin akne tedavisinde potansiyel bir alternatif olduğu gösterilmiştir. Majeed ve ark. (2020), hafif ve orta şiddette akne teşhisi konan 64 kişide, LactoSporin®'in (fermente *Bacillus coagulans* MTCC 5856'dan elde edilen filtrelenmiş bir ekstrakt) etkisini akne tedavisinde yaygın olarak kullanılan benzoil peroksit ile karşılaştırmışlardır. Her iki tedavide kapalı ve açık komedonların dermatolojik değerlendirilmesinde ve papül sayısında önemli iyileşmeler tespit edilmiştir. Postbiyotiklerin kapalı komedonlar üzerindeki etkisi, benzoil peroksit ile karşılaştırıldığında daha hızlı ortaya çıktığından standart tedaviye göre bir avantaj olarak değerlendirilmiştir. Postbiyotikler, immünomodülatör, anti-inflamatuar, antimikrobiyal etki gibi çeşitli özelliklere sahip olduklarından yara iyileşmesinde de etkili olabilmektedir (Cuevas-González ve ark., 2020). Golkar ve ark. (2021) *L. fermentum* ATCC 9338, *L. reuteri* ATCC 23272 ve *B. subtilis* subsp. *natto* ATCC 15245'ten türetilmiş postbiyotikler içeren üç yeni dondurmanın yara iyileştirici etkisini sıçanlar üzerinde değerlendirdikleri bir çalışma yürütmüşlerdir. Üç formülasyonun da kontrole kıyasla iyileşme sürecinde önemli bir gelişme gösterdiği kanıtlanmış ve özellikle *B. subtilis* subsp. *natto* ATCC 15245'ten türetilmiş postbiyotikler içeren dondurmanın yara iyileştirme etkisi umut verici bir alternatif olarak değerlendirilmiştir.

Postbiyotiklerin ağız sağlığına da olumlu etkileri olduğuda bildirilmektedir. İnsanlar üzerinde 4 hafta süre ile yapılan bir çalışmada, probiyotik olarak *Lactobacillus salivarius* subsp. *salicinius* AP-32, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 ve *Lactobacillus paracasei* ET-66 kullanılması ve postbiyotik olarak ısıyla inaktive edilmiş *L. salivarius* subsp. *salicinius* AP-32 ve *L. paracasei* ET-66 kullanımının ağız sağlığı ve bağışıklık sistemi üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda probiyotik ve postbiyotik uygulanan bireylerde IgA konsantrasyonu, TGF-beta ve IL-10 düzeylerinde artış ve oral patojen *Streptococcus mutans*'ta azalma meydana gelmiştir. Böylece belirtilen suşların bağışıklık sistemi ve ağız sağlığı üzerine fonksiyonel etkisi kanıtlanmıştır (Lin ve ark., 2021). Başka bir çalışmada *L. reuteri* An417'den elde edilen hücre içermeyen süpernatantların diş patojenik bakterilerine karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği, diş çürüğü ve periodontal hastalıkların önlenmesinde ve tedavisinde potansiyele sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Yang ve ark., 2021).

Postbiyotik olarak belirlenen bakteriyel yan ürünler, prediyabetli şişman bireylerde kan şekerini düşürmeye yardımcı olmaktadır (Rad ve ark., 2022). 2019 yılında yayımlanan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, insülin direnci olan 40 aşırı kilolu/obez kişi, 2 müdahale ve 1 kontrol grubu olarak 3 gruba ayrılmıştır. Katılımcılar, 3 ay süresince ve her gün oral canlı veya pastörize postbiyotik *Akkermansia muciniphila* tüketmişlerdir. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında pastörize postbiyotik *A. muciniphila* takviyesi, insülin seviyelerini, insülin direncini ve toplam plazma kolesterolünü önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır. Beyaz kan hücresi sayısı ve kan lipopolisakkaritlerinin miktarının düşmesi ile vücut ağırlığı, yağ kütlesi, kalça çevresi genişliğinin azalması üzerine de az da olsa etkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca pastörize *A. muciniphila* takviyesinin, müdahale öncesine kıyasla karaciğer hastalığının kan belirteçlerini olumlu etkilediği ve doku ile

kas hasarı düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ancak canlı *A. muciniphila* takviyesinin genel olumlu etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Depommier ve ark., 2019).

Çalışmalar, postbiyotik bileşiklerin antibakteriyel etkiye sahip olduğunu, bu sayede bulaşıcı hastalıkları ve gıda bozulmalarını önlediğini göstermiştir. Bu bileşikler bağırsakta patojenik bakterilerin kolonizasyonunu engellemekte ve huzursuz bağırsak rahatsızlığı gibi bağırsak hastalıklarını önlemektedir. Postbiyotikler inflamasyonu azaltarak, bağırsak homeostazını korumaktadır. Böylece postbiyotikler daha iyi bağırsak sağlığını desteklemek için kullanılan yeni nesil terapötikler olarak görülmektedir (Cortés ve ark., 2020). Postbiyotiklerin bağırsak homeostazını korumasının yanı sıra, fermantasyon sürecini ve post-antibiyotik üretimini oluşturarak, bağırsak enfeksiyonlarının ve hatta gastrointestinal sistemle ilgili diğer hastalıkların riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmektedir. Postbiyotikler, bakteriyel reseptörlere bağlanarak toksin üreten *Clostridium* subsp. ve *E. coli* gibi patojenik mikroorganizmaları bağırsak lümeninden uzaklaştırmaktadır. Antimikrobiyal özelliklere sahip patojenik bakterilerin etkisini azaltmaya yardımcı oldukları ve bu antimikrobiyal özellikleri nedeni ile enfeksiyonları ve dolayısıyla hastalıkları önlemede yararlı oldukları bildirilmektedir (Soltani ve ark., 2021; Liang ve Xing., 2023).

Laktik asit bakterilerinin metabolitleri, tek mideli hayvanlar için antitümör ajanları ve yem katkı maddeleri olarak patentler almıştır. Postbiyotik preparatlar aynı zamanda biyoterapötik "bağışıklık modülasyonu" olarak da patent almış terapötiklerdir (Venegas ve ark., 2019; Nataraj ve ark., 2020).

Postbiyotikler, antiaterosklerotik etki göstererek çeşitli kardiyovasküler hastalık riskini azaltmakta ve lipid metabolizmasını düzenlemektedirler. Bazı *Lactobacillus* türlerinin postbiyotik bileşenlerinin HDL kolesterol üretimini artırdıkları, LDL kolesterol ve trigliserit seviyesini düşürdükleri belirtilmektedir (Olle, 2013).

Piqué ve ark. (2019) tarafından yapılan literatür araştırmasında, postbiyotiklerin aşağıda sıralanan çeşitli farmakodinamik özellikleri sergiledikleri belirtilmektedir:

- 1) Bağışıklığı baskılanmış denekler arasında bağırsak lümeninden kana bakteri translokasyonu riski yoktur,
- 2) Antibiyotik direnç genlerinin edinilmesi ve aktarılması riski yoktur,
- 3) Ayıklama, standardize etme, taşıma ve depolama olanakları daha kolaydır,
- 4) Hücre lizisi ile canlılığın kaybı başka faydalı etkiler üretebilmektedir,
- 5) Parçalanmış hücrelerden salınan her molekülün epitel hücreleri ile daha doğrudan etkileşimi bulunmaktadır.

Güncel bir araştırma, postbiyotiklerin ve metabolik aktivitesinin, koronavirüs hastalığı gibi viral hastalıkları öngörmek için biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini ve COVID-19 salgınının kontrol edilebilmesinde faydalı olacağını belirtmektedir (Patel ve ark., 2023).

Güvenlik konuları ile ilgili olarak, postbiyotiklerin uygun absorpsiyonu, metabolizması ve dağılımının doğrulandığı birçok klinik çalışma yapılmış olup, bu biyomoleküllerin konakçıdaki çeşitli organlara sinyal gönderilmesini sağlayabildikleri belirtilmektedir (Shenderov, 2013; Peng ve ark., 2020; Tomasik ve Tomasik, 2020).

Postbiyotiklerin Endüstriyel Kullanım Alanları

Postbiyotiklerin uzun raf ömrü, kolay taşınma, kolay standardizasyon, uygun şekilde metabolize edilebilme, bağırsak translokasyonu veya lokal inflamasyon riski oluşturmama gibi çeşitli avantajları gıda ve farmakoloji endüstrilerinde kullanımlarının yaygınlaşmasını sağlamaktadır. Tüketicilerin artan ilgi ve talepleri doğrultusunda postbiyotikler şeker, meyve suyu, ekmek, shake, öğün yerine geçen toz ve atıştırma malzemeleri gibi çeşitli ürün formülasyonlarında yer alarak gıda endüstrisinde kullanılabilmektedirler (Liang ve Xing, 2023). Çalışmalar özellikle bebek mamaları (Silva ve ark., 2020), tahıl bazlı ürünler (Almada ve ark., 2021) ve içecekler (Sugawara ve ark., 2020; Barros ve ark., 2021) üzerine odaklanmıştır. Gıda endüstrisinde postbiyotik uygulamalarında en yaygın kullanılan proses fermantasyon olup, üretici suşlar olarak *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşları yaygın olarak kullanılmaktadır (Thorakkattu ve ark., 2022). Süt endüstrisinde, fermente süt ürünlerinin reolojik özellikleri üzerinde önemli bir role sahip olması ve nem içeriğini düşürmesi nedeniyle starter kültürlerin spesifik suşlarının ekzopolisakkaritlerinden büyük ölçüde yararlanılmaktadır (Behare ve ark., 2009). Ayrıca *L. plantarum*'dan elde edilen postbiyotiklerin de soya fasulyesinin raf ömrünü uzatmak için biyo-koruyucu olarak etkinlik gösterdiği saptanmıştır (Ma ve ark., 2023).

Postbiyotikler, antimikrobiyal özellikler (gıdanın korunması ve paketlenmesi, gıda kaynaklı patojen biyofilmlerin kontrolü ve ortadan kaldırılması, bozulmaya neden olan mikroorganizmaların gelişmesinin önlenmesi vb.) sergilediklerinden gıda güvenliği üzerine olumlu etki göstermektedirler (Rad ve ark., 2021).

Codex Alimentarius tarafından yoğurt, canlı starter kültürlerini içerecek şekilde tanımlanmış olmasına rağmen uzun ömürlü (ambient) yoğurt olarak bilinen bir postbiyotik ürün üretimi de söz konusudur. Ambient yoğurt, starter kültürleri inaktive etmek için ısı işleme tabi tutulan konvansiyonel bir yoğurt olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle uzun ömürlü yoğurt, daha doğru bir şekilde "uzun ömürlü dağıtım için yoğurt bazlı ürün" olarak da adlandırılmaktadır. Bu ürünlerin soğuk koşullarda saklanması veya dağıtılması gerekmemektedir. Uzun ömürlü yoğurdun popülaritesi gün geçtikçe artmaktadır. Çin'de uzun ömürlü yoğurt ilk olarak 2010 yılında piyasaya sunulmuş olup hızla büyüyen pazar yaklaşık 2,5 milyar litreye ulaşmıştır ve günümüzde toplam yoğurt satışının yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır. Özellikle yoğurt ve fermente süt ürünleri için gıda standartlarında ve yönetmeliklerinde starter bakterilerin canlılığı vurgulanmaktadır. Ancak canlı kültürler ile üretilmeyen süt ürünleri daha uzun raf ömrüne ve daha kolay saklanabilmelerinin yanısıra canlı olmayan mikroorganizmalar tarafından sağlanan yararlı sağlık etkilerini de içermektedirler. Bu bağlamda, ambient yoğurt, sağlık yararları etkin çalışmalar ile kanıtlandığında, postbiyotik gıda tanımına uyabilmektedir (Vinderola ve ark., 2022).

Gıda güvenliği, kozmetik ve hayvan yemi olarak postbiyotiklerin kullanımı ve etkileri Şekil 5'te verilmiştir. Örneğin gıdaların postbiyotik bileşikler kullanılarak muhafaza edilmesi olarak tanımlanan gıda-biyokoruma bozulabilir gıdaların çoğunun saklanabildiği gıda endüstrisinde kullanımı yaygınlaşan yeni bir yöntemdir (Rad ve ark., 2020).

POSTBİYOTİKLERİN KLİNİK OLMAYAN KULLANIM ALANLARI



Şekil 5. Postbiyotiklerin endüstriyel kullanım alanları (Aggarwal ve ark., 2022)

Postbiyotikler genellikle ticari gıda ürünlerinde ve/veya farmasötik formülasyonlarda kullanılmaktadırlar (Rad ve ark., 2020). Son yıllarda postbiyotiklerin ticari olarak üretimleri de yaygınlaşmaktadır. Günümüzde ticari olarak üretilen postbiyotikler ve fonksiyonel etkileri Çizelge 1’de verilmiştir.

Çizelge 1. Ticari olarak üretilen postbiyotikler ve fonksiyonel etkileri (Thorakkattu ve ark., 2022)

Ticari Marka	Postbiyotik Ürün	Fonksiyonel etki
Nyaditumresae®	Isı ile inaktive edilmiş <i>Mycobacterium manresensis</i>	Tüberkülozun azaltılması
Lacteol™	Isı ile inaktive edilmiş <i>Limosilactobacillus fermentum</i> ve <i>L. delbrueckii</i>	İshal önleyici takviye
Del-Immune V®	<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i> V'nin hücre duvarı fragmentleri	Bağışıklık sistemi desteği
Pro-Symbioflor®	<i>Escherichia coli</i> DSM 17252 ve <i>Enterococcus faecalis</i> DSM 16440'tan süpernatantlar ve lizatlar	Sindirim sistemini iyileştirme
Immuse™	Isı ile inaktive edilmiş <i>Lactococcus lactis</i>	Bağışıklık sistemi aktivatörü
CytoFlora®	<i>Lactobacillus acidophilus</i> 'un hücre duvarı fragmanları, <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> , <i>L. rhamnosus</i>	Bağışıklık sistemi desteği
Pylopass™	Püskürtürerek kurutmayla etkisiz hale getirilmiş <i>Limosilactobacillus reuteri</i> DSMZ 17648	Anti- <i>Helicobacter pylori</i> enfeksiyonu
Hylak® Fortw	<i>S. faecalis</i> DSM 4086, <i>E. coli</i> DSM 4087, <i>Lactobacillus helveticus</i> DS 4183 ve <i>L. acidophilus</i> DSM 414 metabolitleri	Sindirim sisteminin iyileştirilmesi
Bactistatin®	<i>Bacillus subtilis</i> VKPM V-2335 metabolitleri	Bağırsak dengesi

Bebek mamaları, probiyotik, prebiyotik, simbiyotik ve ayrıca postbiyotik kullanılarak üretilen özel beslenme amaçlı gıdalardır. *Bifidobacterium breve* C50 ve *Streptococcus thermophilus* 065, fermentasyondan sonra mikroorganizmaların püskürtmeli kurutma ile inaktif hale getirilen fermente edilmiş bir bebek maması üretmek için kullanılmıştır. Bu bebek maması cansız mikroorganizmalar ve fermentasyon ürünlerini içermektedir (Salminen ve ark., 2020). Çocuklarda yapılan klinik bir çalışma, postbiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını emzirilen bebeklere daha yakın olacak şekilde modüle edebildiklerini, akut ishalin şiddetini azalttıklarını ve gelişmiş inflamatuvar etkiye neden olduklarını göstermektedir (Vinderola ve ark., 2022). Malagón-Rojas ve ark. (2020), postbiyotiklerin 5 yaşından küçük çocuklar arasında yaygın bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve tedavisi üzerine etkisini sistematik olarak incelemişlerdir. Akut ishalin tedavisinde ısıyla inaktive edilmiş *Lactobacillus acidophilus* LB'nin olumlu etkisi kanıtlanmıştır. 10^9 cansız *B. bifidum* MIMBb75 hücreleri içeren kapsüller, Roma III kriterlerine göre irritabl bağırsak sendromu teşhisi konan hastalara 8 hafta süre ile oral olarak uygulanmıştır. Bu randomize, plasebo kontrollü çalışma sonucunda, *B. bifidum* HI-MIMBb75'in irritabl bağırsak sendromunun tüm alt tiplerdeki semptomlarını önemli ölçüde azalttığını göstermektedir. Postbiyotik takviyesi alan hastalarda karın ağrısı, şişkinlik, bağırsak hareketi ile ilişkili ağrı ve bağırsak hareketinin sıklığı dahil olmak üzere IBS semptomlarında iyileşme görülmüştür (Andresen ve ark., 2020). Geleneksel olarak güvenli *Bifidobacterium* cinsine veya *Lactobacillaceae* familyasına ait olan ve güvenlik endişeleri nedeniyle canlı uygulanamayan türler dışındaki türlerin potansiyel postbiyotikler olarak araştırıldığı bir çalışmada, ısıl işlem uygulanarak inaktif hale getirilmiş *Mycobacterium manresensis*'in güvenliği, 2015/228330 sayılı AB yönetmeliği uyarınca yeni bir gıda olarak değerlendirilmiştir ve bu cansız kültür, insanlar üzerinde yapılan bir çalışmada aktif tüberküloz gelişimine karşı potansiyel gösterilmiştir (Malagón-Rojas ve ark., 2020).

Postbiyotiklerin Performansını Etkileyen Faktörler

Bazı iç ve dış faktörler postbiyotiklerin performansını etkilemektedir. Bu faktörler tüm gıda matriks bileşikleri ve gıda saklama ortamındaki tüm faktörler ile ilişkilidir. Araştırmalar bu faktörlerin, gıda matriksinde ve/veya farmasötik ürünlerde postbiyotiklerin üretiminde ve uygulanmasında optimal koşul göz önüne alındığında gerekli olan postbiyotiklerin doğasını, yapısını ve işlevlerini önemli ölçüde etkilediğini göstermiştir (Collado ve ark., 2019; Rad ve ark., 2021).

Gıda endüstrisindeki postbiyotiklerin antimikrobiyal rolü, postbiyotiklerin üretildiği suş, postbiyotiklerin çeşidi ve konsantrasyonu, gıda modeli ve gıda matriksinin özellikleri gibi faktörlere bağlıdır. Gıdadaki çeşitli bileşikler, postbiyotiklerin işlevini etkilemektedir. Postbiyotiklerin aktif metabolitleri ile spesifik gıda maddeleri (endojen mikrobiyota, enzimler, karbohidratlar, proteinler ve yağlar) arasındaki etkileşim, metabolitlerin işlevini engelleyebilmektedir. Örneğin, gıdadaki proteolitik enzimler, postbiyotik bileşiklerin aktivitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Proteolitik enzimler, protein bileşiklerini parçalayabilmekte ve postbiyotik fonksiyonlarını engelleyebilmektedirler. Bu enzimler besinin içinde olabileceği gibi besindeki proteolitik bakteriler tarafından salgılanabilmektedirler. Pepsin, tripsin, kimotripsin, papain ve proteinaz K bu enzimler arasında gösterilmektedir. Örneğin protein içeren postbiyotik uygulamasında proteaz enzimi proteini parçalayarak postbiyotik etkiyi engelleyebilmektedir. Bu nedenle proteolitik enzimler, postbiyotik disfonksiyonlar açısından dikkate alınması gereken faktörlerdendir. Bununla birlikte, gıda bileşikleriyle

postbiyotik karışımların sinerjistik ve antagonistik aktivitesine dair herhangi bir rapor bulunmamaktadır. Gıda pH'ı, postbiyotiklerin antimikrobiyal aktivitesini etkileyebilmektedir. Yüksek asitli ve alkali gıdalar postbiyotiklerin işlevini etkileyebildiğinden, 4 ila 9 pH aralığı, postbiyotik aktivite için optimum aralık olarak belirtilmektedir. Mikroorganizmaları kontrol etmek için postbiyotik kullanan gıda modelleri arasında, pastörize süt ve kıyma uygun bir pH'a sahiptir ve bu gıdalarda postbiyotiklerin işlevinde herhangi bir olumsuz etkiye rastlanılmamıştır. Isı ayrıca postbiyotiklerin performansını etkileyebilecek bir dış faktördür. Isı, postbiyotiklerin antimikrobiyal aktivitesini de etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalara göre postbiyotik bileşiklerin antimikrobiyal etkisi 30°C'de 30 dakikada azalma gösterirken, 121°C'de ise 15 dakika da azalma göstermektedir. Bu nedenle, gıda ısıtma işlemi de postbiyotiklerin aktivitesinde önemli bir rol oynayan prosestir. Postbiyotik bileşiklerin fonksiyonel gıda formülasyonunda uygulandığı durumda, işleme ve hazırlama koşullarında sıcaklık faktörünün optimum seviyede tutulması kritik önem taşımaktadır. Bununla birlikte, endüstriyel işleme sırasında, gıda matriksinin bileşimi (pH, protein, yağ ve karbonhidrat konsantrasyonu, su aktivitesi, doğal antibiyotiklerin varlığı), işleme ve saklama koşulları (zaman, sıcaklık, inokülasyon oranı, pH, oksijen içeriği, ambalaj malzemeleri) probiyotik hücre canlılığının azalmasına neden olabilmektedir. Buna karşılık, postbiyotikler endüstriyel kullanımlar için daha kararlı ve daha güvenlidir, bu nedenle gıda ürünlerindeki uygulamaları, aynı canlı mikroorganizmalarla karşılaştırıldığında gıda üreticileri için çeşitli teknolojik avantajlar sunabilmektedir (Barros ve ark., 2020; Humam ve ark., 2021; Rad ve ark., 2021).

Postbiyotiklerin güvenlik konusuyla ilgili olarak bazı olası olumsuz etkileri, 5 yaşından küçük çocuklar arasında yaygın bulaşıcı hastalıkları önleme ve tedavi etmede postbiyotiklerin rolünü değerlendiren, 1740 çocukla yapılan yedi randomize kontrollü çalışmanın sistematik bir incelemesinde bildirilmiştir. Araştırmalar arasında, dahil edilen çalışmaların yalnızca üçü postbiyotiklerin olumsuz etkilerini değerlendirmiştir, açıklanan ikincil etkiler; inaktive *L. acidophilus* LB artı mikrobeyinler alan birey grubunda daha yüksek oranda abdominal distansiyon, şiddetli dehidratasyon ve kusma şeklinde belirtilmektedir. Diğer çalışmalar herhangi bir olası yan etki bildirmemiştir (Malagón-Rojas ve ark., 2020).

Sonuç

Postbiyotikler, canlı bakteriler tarafından salgılanan veya bakteri parçalanmasından sonra salınan, konakçıda yararlı aktivitelere sahip metabolomikleri ve hücre duvarı bileşenlerini içermektedir. Postbiyotiklerin kesin mekanizmaları tam olarak anlaşılammış olsa da spesifik fizyolojik etkiler sağlayarak konak sağlığının iyileştirilmesinde olumlu etkilerinin olduğu belirtilmektedir. Postbiyotiklerin anti-inflamatuar, antiobezojenik, immünomodülatör, hipertansif, proliferatif, antioksidan ve hipokolesterolemik etki gibi nutrasötik etkileri üzerine bilimsel çalışmalar yapılmıştır. Kolay depolanabilme, uzun raf ömrü, seri üretim kapasitesi, gıdaların mikrobiyal bozulmasını önlemesi gibi çeşitli avantajlara sahip olması gıda, hayvancılık ve farmakoloji alanında kullanılabilirliklerini de sağlamaktadır. Tüm bu özellikleri dikkate alındığında postbiyotikler birçok endüstri alanında kullanılacak yeni nesil nutrasötikler olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, sinyal yolu modülasyonunun anlaşılmasına katkıda bulunabilecek yeni postbiyotiklerin keşfi ve karakterizasyonu için

çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, postbiyotik takviyesinin sağlıkla ilgili iddialarını desteklemek için metabolik çalışma ile iyi tasarlanmış randomize, plasebo kontrollü insan/klinik müdahale denemeleri yapılmalıdır.

Teşekkür

Hazırlanan bu çalışma etik kurul izni gerektirmemektedir. Makale yayın ve araştırma etiğine uygun olarak hazırlanmıştır. Yazarlar bu çalışmaya ortak katkı sağlamış olup, yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynakça

- Abbasi, A., Rad, A. H., Maleki, L. A., Kafil, H. S. and Baghbanzadeh, A. 2023. Antigenotoxicity and cytotoxic potentials of cell-free supernatants derived from *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii* on HT-29 human colon cancer cell lines. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 15(6): 1583-1595.
- Adams, C. A. 2010. The probiotic paradox: Live and dead cells are biological response modifiers. *Nutrition Research Reviews*, (23)1:37-46.
- Aggarwal, S., Sabharwal, V., Kaushik, P., Joshi, A., Aayushi, A. and Suri, M. 2022. Postbiotics: From emerging concept to application. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 6 :887642.
- Aguilar-Toalá, J. E., Garcia-Varela, R., Garcia, H. S., Mata-Haro, V., González-Córdova, A. F., Vallejo-Cordoba, B. and Hernández-Mendoza, A. 2018. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. *Trends in Food Science and Technology*, 75: 105-114.
- Almada, C. N., Almada-Erix, C. N., Roquette, A. R., Santos-Junior, V. A., Cabral, L., Noronha, M. F., Gonçalves, A.E.S.S., Santos, P. D, Santos, A. D., Martinez, J., Lollo, P. J., Costa, W. K. A, Magnani, M. and Sant'Ana, A. S. 2021. Paraprobiotics obtained by six different inactivation processes: Impacts on the biochemical parameters and intestinal microbiota of Wistar male rats. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 72(8): 1057-1070.
- Amaretti, A., Di Nunzio, M., Pompei, A., Raimondi, S., Rossi, M. and Bordoni, A. 2013. Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: *In vitro* and *in vivo* activities. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 97: 809-817.
- Amiri, S. and Kazemi, S. 2022. Concept and potential applications of postbiotics in the food industry. *Journal of Food Science and Technology (Iran)*, 19(126): 87-101.
- Andresen, V., Gschossmann, J. and Layer, P. 2020. Heat-inactivated *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 (SYN-HI-001) in the treatment of irritable bowel syndrome: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, (5)7 :658-666.

- Ayichew, T., Belete, A., Alebachew, T., Tsehaye, H., Berhanu, H. and Minwuyelet, A. 2017. Bacterial probiotics their importances and limitations: A review. *Journal of Nutritional Health Science*, 4(2):202.
- Barros, C. P., Guimaraes, J. T., Esmerino, E. A., Duarte, M. C. K., Silva, M. C., Silva, R. Ferreira, B. M., Sant'Ana, A. S., Freitas, M. Q. and Cruz, A. G. 2020. Paraprobiotics and postbiotics: Concepts and potential applications in dairy products. *Current Opinion in Food Science*, 32:1-8.
- Barros, C. P., Grom, L. C., Guimarães, J. T., Balthazar, C. F., Rocha, R. S., Silva, R., and Cruz, A. G. 2021. Paraprobiotic obtained by ohmic heating added in whey-grape juice drink is effective to control postprandial glycemia in healthy adults. *Food Research International*, 140: 109905.
- Behare, P., Singh, R. and Singh, R. P. 2009. Exopolysaccharide-producing mesophilic lactic cultures for preparation of fat-free Dahi—an Indian fermented milk. *Journal of Dairy Research*, 76(1): 90-97.
- Betoret, E., Betoret, N., Vidal, D., and Fito, P. 2011. Functional foods development: Trends and technologies. *Trends in Food Science and Technology*, 22(9): 498-508.
- Binda, S., Hill, C., Johansen, E., Obis, D., Pot, B., Sanders, M. E., Tremblay, A. and Ouwehand, A. C. 2020. Criteria to qualify microorganisms as “probiotic” in foods and dietary supplements. *Frontiers in Microbiology*, 11: 1662.
- Bos, L. D., Sterk, P. J. and Schultz, M. J. 2013. Volatile metabolites of pathogens: A systematic review. *PLoS Pathogens*, 9(5): e1003311.
- Bourebaba, Y., Marycz, K., Mularczyk, M. and Bourebaba, L. 2022. Postbiotics as potential new therapeutic agents for metabolic disorders management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153: 113138.
- Cava, F., Lam, H., De Pedro, M. A. and Waldor, M. K. 2011. Emerging knowledge of regulatory roles of D-amino acids in bacteria. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68: 817-831.
- Chung, I. C., OuYang, C. N., Yuan, S. N., Lin, H. C., Huang, K. Y., Wu, P. S, Liu C., Tsai, K., Loi, L., Chen, Y., Chung, A., Ojcius, D. M., Chang, Y. and Chen, L. C. 2019. Pretreatment with a heat-killed probiotic modulates the NLRP3 inflammasome and attenuates colitis-associated colorectal cancer in mice. *Nutrients*, 11(3): 516.
- Collado, M. C., Vinderola, G. and Salminen, S. 2019. Postbiotics: facts and open questions. A position paper on the need for a consensus definition. *Beneficial Microbes*, 10(7): 711-719.
- Cortés-Martín, A., Selma, M. V., Tomás-Barberán, F. A., González-Sarrías, A. and Espín, J. C. 2020. Where to look into the puzzle of polyphenols and health? The postbiotics and gut microbiota associated with human metabolotypes. *Molecular Nutrition and Food Research*, 64(9): 1900952.
- Cuevas-González, P. F., Liceaga, A. M. and Aguilar-Toalá, J. E. 2020. Postbiotics and paraprobiotics: From concepts to applications. *Food Research International*, 136: 109502.
- da Silva Vale, A., de Melo Pereira, G. V., de Oliveira, A. C., de Carvalho Neto, D. P., Herrmann, L. W., Karp, S. G. and Soccol, C. R. 2023. Production, Formulation, and application of postbiotics in the treatment of skin conditions. *Fermentation*, 9: 264.

- de Almada, C. N., Almada, C. N., Martinez, R. C. and 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 and Technology*, 58: 96-114.
- Depommier, C., Everard, A., Druart, C., Plovier, H., Van Hul, M., Vieira-Silva, S., Falony, G., Raes, J., Maiter, D., Delzenne, M. D., Barys, M., Loumaye, A., Hermans, M. P., Thissen, W., Vos, W. M. and Cani, P. D. 2019. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nature Medicine*, 25(7): 1096-1103.
- Dobson, A., Cotter, P. D., Ross, R. P. and Hill, C. 2012. Bacteriocin production: a probiotic trait? *Applied and Environmental Microbiology*, 78(1): 1-6.
- Duarte, M., Oliveira, A. L., Oliveira, C., Pintado, M., Amaro, A. and Madureira, A. R. 2022. Current postbiotics in the cosmetic market-An update and development opportunities. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 106(18): 5879-5891.
- Espín, J. C., Larrosa, M., García-Conesa, M. T. and Tomás-Barberán, F. 2013. Biological significance of urolithins, the gut microbial ellagic acid-derived metabolites: The evidence so far. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 270418.
- Evivie, S. E., Huo, G. C., Igene, J. O. and Bian, X. 2017. Some current applications, limitations and future perspectives of lactic acid bacteria as probiotics. *Food and Nutrition Research*, 61(1): 1318034.
- Ford, A. C., Harris, L. A., Lacy, B. E., Quigley, E. M. and Moayyedi, P. 2018. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 48(10): 1044-1060.
- Frankenfeld, C. L., Atkinson, C., Wähälä, K. and Lampe, J. W. 2014. Obesity prevalence in relation to gut microbial environments capable of producing equol or O-desmethylangolensin from the isoflavone daidzein. *European Journal of Clinical Nutrition*, 68(4): 526-530.
- Golkar, N., Ashoori, Y., Heidari, R., Omidifar, N., Abootalebi, S. N., Mohkam, M. and Gholami, A. 2021. A novel effective formulation of bioactive compounds for wound healing: preparation, *in vivo* characterization, and comparison of various postbiotics cold creams in a rat model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 7: 8577116.
- Guimarães, A., Abrunhosa, L., Pastrana, M. L. and Cerqueira, A. M. 2018. Edible films and coatings as carriers of living microorganisms: A new strategy towards biopreservation and healthier foods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 17(3): 594-614
- Guglielmetti, S., Mora, D., Gschwender, M. and Popp, K. 2011. Randomised clinical trial: *Bifidobacterium bifidum* MIMBb75 significantly alleviates irritable bowel syndrome and improves quality of life—a double-blind, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 33(10): 1123-1132.
- Gurunathan, S., Thangaraj, P. and Kim, J. H. 2023. Postbiotics: Functional food materials and therapeutic agents for cancer, diabetes, and inflammatory diseases. *Foods*, 13(1): 89.

- Hayes, S. R. and Vargas, A. J. 2016. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Explore*, 12(6): 463-466.
- Hertzberger, R., Arents, J., Dekker, H. L., Pridmore, R. D., Gysler, C., Kleerebezem, M. and de Mattos, M. J. T. 2014. H₂O₂ production in species of the *Lactobacillus acidophilus* group: A central role for a novel NADH-dependent flavin reductase. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(7): 2229-2239.
- Hill, M. J. 1997. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *European Journal of Cancer Prevention*, 6(2): S43-S45.
- Holanda, D. M., Yiannikouris, A. and Kim, S. W. 2020. Investigation of the efficacy of a postbiotic yeast cell wall-based blend on newly-weaned pigs under a dietary challenge of multiple mycotoxins with emphasis on deoxynivalenol. *Toxins*, 12(8): 504.
- Humam, A. M., Loh, T. C., Foo, H. L., Izuddin, W. I., Zulkifli, I., Samsudin, A. A. and Mustapha, N. M. 2021. Supplementation of postbiotic RI11 improves antioxidant enzyme activity, upregulated gut barrier genes, and reduced cytokine, acute phase protein, and heat shock protein 70 gene expression levels in heat-stressed broilers. *Poultry Science*, 100(3): 100908.
- Izuddin, W. I., Humam, A. M., Loh, T. C., Foo, H. L. and Samsudin, A. A. 2020. Dietary postbiotic *Lactobacillus plantarum* improves serum and ruminal antioxidant activity and upregulates hepatic antioxidant enzymes and ruminal barrier function in post-weaning lambs. *Antioxidants*, 9(3): 250.
- Kaczynska, A., Klosinska, M., Janeczek, K., Zarobkiewicz, M. and Emeryk, A. 2022. Promising immunomodulatory effects of bacterial lysates in allergic diseases. *Frontiers in Immunology*, 13: 907149.
- Kechagia, M., Basoulis, D., Konstantopoulou, S., Dimitriadi, D., Gyftopoulou, K., Skarmoutsou, N. and Fakiri, E. M. 2013. Health benefits of probiotics: A review. *International Scholarly Research Notices*, 2: 481651.
- Kvakova, M., Kamlarova, A., Stofilova, J., Benetinova, V. and Bertkova, I. 2022. Probiotics and postbiotics in colorectal cancer: Prevention and complementary therapy. *World Journal of Gastroenterology*, 28(27):3370.
- Larrosa, M., González-Sarriás, A., García-Conesa, M. T., Tomás-Barberán, F. A. and Espín, J. C. 2006. Urolithins, ellagic acid-derived metabolites produced by human colonic microflora, exhibit estrogenic and antiestrogenic activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(5): 1611-1620.
- Liang, B. and Xing, D. 2023. The current and future perspectives of postbiotics. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 15(6):1626-1643.
- Lin, W. Y., Kuo, Y. W., Chen, C. W., Huang, Y. F., Hsu, C. H., Lin, J. H., Liu, C. R., Chen, J. F., Hisia, K. C. and Ho, H. H. 2021. Viable and heat-killed probiotic strains improve oral immunity by elevating the IgA concentration in the oral mucosa. *Current Microbiology*, 78(9):3541-3549.
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. and Chandra, N. 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8): 118.

- Lu, Y., Zhang, X., Wang, J. and Chen, K. 2020. Exopolysaccharides isolated from *Rhizopus nigricans* induced colon cancer cell apoptosis *in vitro* and *in vivo* via activating the AMPK pathway. *Bioscience Reports*, 40(1): BSR20192774.
- Majeed, M., Majeed, S., Nagabhushanam, K., Mundkur, L., Rajalakshmi, H. R., Shah, K. and Beede, K. 2020. Novel topical application of a postbiotic, LactoSporin®, in mild to moderate acne: A randomized, comparative clinical study to evaluate its efficacy, tolerability and safety. *Cosmetics*, 7(3):70.
- Ma, L., Tu, H. and Chen, T. 2023. Postbiotics in human health: A narrative review. *Nutrients*, 15(2): 291.
- Malagón-Rojas, J. N., Mantziari, A., Salminen, S. and Szajewska, H. 2020. Postbiotics for preventing and treating common infectious diseases in children: A systematic review. *Nutrients*, 12: 389.
- Malashree, L., Angadi, V., Yadav, K. S. and Prabha, R. 2019. Postbiotics. One step ahead of probiotics. *International Journal of Current Microbiology and Applied Science*, 8(01): 2049-2053.
- Martorell, P., Alvarez, B., Llopis, S., Navarro, V., Ortiz, P., Gonzalez, N., Balaguer, F., Rojas, A., Chenoll, E., Ramón, D. and Tortajada, M. 2021. Heat-treated *Bifidobacterium longum* CECT-7347: A whole-cell postbiotic with antioxidant, anti-inflammatory, and gut-barrier protection properties. *Antioxidants*, 10(4): 536.
- Mikelsaar, M. and Zilmer, M. 2009. *Lactobacillus fermentum* ME-3—an antimicrobial and antioxidative probiotic. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 21(1):1-27.
- Moradi, M., Molaei, R. and Guimarães, J. T. 2021. A review on preparation and chemical analysis of postbiotics from lactic acid bacteria. *Enzyme and Microbial Technology*, 143: 109722.
- Morrison, D. J. and Preston, T. 2016. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*, 7(3): 189-200.
- Motei, D. E., Beteri, B., Hepsomali, P., Tzortzis, G. and Costabile, A. 2023. Supplementation with postbiotic from *Bifidobacterium* Breve BB091109 improves inflammatory status and endocrine function in healthy females: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-groups study. *Frontiers in Microbiology*, 14: 1273861
- Myeong, J. Y., Jung, H. Y., Chae, H. S., Cho, H. H., Kim, D. K., Jang, Y. J. and Park, J. I. 2023. Protective effects of the postbiotic *Lactobacillus plantarum* MD35 on bone loss in an ovariectomized mice model. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 1-11.
- Nataraj, B. H., Ali, S. A., Behare, P. V. and Yadav, H. 2020. Postbiotics-parabiotics: The new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microbial Cell Factories*, 19(1): 1-22.
- Neffe-Skocińska, K., Długosz, E., Szulc-Dąbrowska, L. and Zielińska, D. 2024. Novel *Gluconobacter oxydans* strains selected from Kombucha with potential postbiotic activity. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 108(1): 1-12.

- Nishida, K., Sawada, D., Kawai, T., Kuwano, Y., Fujiwara, S. and Rokutan, K. 2017. Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. *Journal of Applied Microbiology*, 123(6): 1561-1570.
- Nowak, A., Zakłos-Szyda, M., Rosicka-Kaczmarek, J. and Motyl, I. 2022. Anticancer potential of post-fermentation media and cell extracts of probiotic strains: An *in vitro* study. *Cancers*, 14(7): 1853.
- Nozari, S., Faridvand, Y., Etesami, A., Ahmad Khan Beiki, M., Miresmaeili Mazrakhondi, S. A. and Abdolalazadeh, J. 2019. Potential anticancer effects of cell wall protein fractions from *Lactobacillus paracasei* on human intestinal Caco-2 cell line. *Letters in Applied Microbiology*, 69(3): 148-154.
- Ohhira, I., Kuwaki, S., Morita, H., Suzuki, T., Tomita, S., Hisamatsu, S., Sonaki, S. and Shinoda, S. 2004. Identification of 3-phenyllactic acid as a possible antibacterial substance produced by *Enterococcus faecalis* TH 10. *Biocontrol Science*, 9(3): 77-81.
- Olle, B. 2013. Medicines from microbiota. *Nature Biotechnology*, 31(4): 309-315.
- Park, M., Joung, M., Park, J. H., Ha, S. K. and Park, H. Y. 2022. Role of postbiotics in diet-induced metabolic disorders. *Nutrients*, 14(18), 3701.
- Park, S. J., Sharma, A. and Lee, H. J. 2023. Postbiotics against obesity: Perception and overview based on pre-clinical and clinical studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7): 6414.
- Patel, B., Patel, K. and Moochhala, S. 2020. Diet-derived post-biotic metabolites to promote microbiota function and human health. *Biomedical Journal of Scientific and Technical Research*, 28.2: 21520-21524.
- Patel, S., Verma, V. and Kant, R. 2023. The role of gut microbiome supplementation in COVID-19 management. *Cureus*, 15:10
- Pelton, R. 2020. Postbiotic metabolites: How probiotics regulate health. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal*, 19(1): 25.
- Peng, M., Tabashsum, Z., Anderson, M., Truong, A., Houser, A. K., Padilla, J., Akmel, A., Bhatti, J., Rahaman, S. O. and Biswas, D. 2020 Effectiveness of probiotics, prebiotics, and prebiotic-like components in common functional foods. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 19(4): 1908-1933.
- Piqué, N., Berlanga, M. and Miñana-Galbis, D. 2019. Health benefits of heat-killed (Tyndallized) probiotics: an overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(10): 2534.
- Prajapati, N., Patel, J., Yadav, V. K., Patani, A., Sahoo, D. K. and Patel, A. 2023. Postbiotic production: Harnessing the power of microbial metabolites for health applications. *Frontiers in Microbiology*, 14: 1306192.
- Rad, A. H., Samadi Kafil, H., Fathi Zavoshti, H., Shahbazi, N. and Abbasi, A. 2022. Therapeutically effects of functional postbiotic foods. *Journal of Clinical Excellence*, 10(2): 33-52.
- Rad, A. H., Abbasi A., Kafil H. S. and Ganbarov K. 2020. Potential pharmaceutical and food applications of postbiotics: A review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 21(15): 1576-1587.

- Rad, A. H., Aghebati-Maleki, L., Kafil, H. S., Gilani, N., Abbasi, A. and Khani, N. 2021. Postbiotics, as dynamic biomolecules, and their promising role in promoting food safety. *Biointerface Research and Applied Chemistry*, 11(6): 14529-14544.
- Ramakrishna, C., Kujawski, M., Chu, H., Li, L., Mazmanian, S. K. and Cantin, E. M. 2019. Bacteroides fragilis polysaccharide A induces IL-10 secreting B and T cells that prevent viral encephalitis. *Nature Communications*, 10(1): 2153.
- Rooks, M. G. and Garrett, W. S. 2016. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology*, 16(6): 341-352.
- Salminen, S., Collado, M. C., Endo, A., Hill, C., Lebeer, S., Quigley, E. M., Sanders, M. E., Shamir, R., Swann J. R., Szajewska, H. and Vinderola, G. 2021. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 18(9): 649-667.
- Salminen, S., Stahl, B., Vinderola, G. and Szajewska, H. 2020. Infant Formula Supplemented with Biotics: Current Knowledge and Future Perspectives. *Nutrients*, 12(7): 1952.
- Seo, K. H., Lee, H. G., Eor, J. Y., Jeon, H. J., Yokoyama, W. and Kim, H. 2022. Effects of kefir lactic acid bacteria-derived postbiotic components on high fat diet-induced gut microbiota and obesity. *Food Research International*, 157: 111445.
- Shenderov, B. A. 2013. Metabiotics: Novel idea or natural development of probiotic conception. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 24(1): 20399.
- Silva, Á., Gonzalez, N., Terrén, A., García, A., Martínez-Blanch, J. F., Illescas, V., Morales, J., Maroto, M., Genovés, S., Ramón, D., Martorell, P. and Chenoll, E. 2020. An infant milk formula supplemented with heat-treated probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CECT 8145, reduces fat deposition in *C. elegans* and augments acetate and lactate in a fermented infant slurry. *Foods*, 9(5): 652.
- Scott, E., De Paepe, K. and Van de Wiele, T. 2022. Postbiotics and their health modulatory biomolecules. *Biomolecules*, 12(11): 1640.
- Scrinis, G. 2008. Functional foods or functionally marketed foods? A critique of, and alternatives to, the category of 'functional foods'. *Public Health Nutrition*, 11(5): 541-545.
- Soltani, S., Hammami, R., Cotter, P. D., Rebuffat, S., Said, L. B., Gaudreau, H., Bédard, F., Biron, E., Drider, D. and Fliss, I. 2021. Bacteriocins as a new generation of antimicrobials: Toxicity aspects and regulations. *FEMS Microbiology Reviews*, 45:1.
- Suez, J., Zmora, N., Segal, E. and Elinav, E. 2019. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Medicine*, (25)5: 716-729.
- Sugawara, T., Sawada, D., Yanagihara, S., Aoki, Y., Takehara, I., Sugahara, H., Hirota, T., Nakamura, Y. and Ishikawa, S. 2020. Daily intake of paraprobiotic *Lactobacillus amylovorus* CP1563 improves pre-obese

- conditions and affects the gut microbial community in healthy pre-obese subjects: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Microorganisms*, 8(2): 304.
- Thorakkattu, P., Khanashyam, A. C., Shah, K., Babu, K. S., Mundanat, A. S., Deliephan, A., Deokar, G. S., Santivarangkna, C. and Nirmal, N. P. 2022. Postbiotics: Current trends in food and pharmaceutical industry. *Foods*, 11(19): 3094.
- 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. and 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): e0147960.
- Tomasik, P. and Tomasik, P. 2020. Probiotics, non-dairy prebiotics and postbiotics in nutrition. *Applied Sciences*, 10(4):1470.
- Topçuoğlu, E. ve Yılmaz Ersan, L. 2020. Fonksiyonel beslenmede bademin önemi. *Bursa Uludag Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 34(2): 427-441.
- Tsilingiri, K. and Rescigno, M. 2013. Postbiotics: what else? *Beneficial microbes*, 4(1), 101-107.
- Vallejo-Cordoba, B., Castro-López, C., García, H. S., González-Córdova, A. F. and Hernández-Mendoza, A. 2020. Postbiotics and paraprobiotics: A review of current evidence and emerging trends. *Advances in Food and Nutrition Research*, 94:1-34.
- Vasiljevic, T. and Shah, N. P. 2008. Probiotics—from Metchnikoff to bioactives. *International Dairy Journal*, 18(7): 714-728.
- Venegas, D. P., De la Fuente, M. K., Landskron, G., Gonzalez, M. J., Quera, R., Dijkstra, G., Harmsen, H. J. M., Hermeso, M. A. and Faber, K. N. 2019. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated gut epithelial and immune regulation and its relevance for inflammatory bowel diseases. *Frontiers in Immunology*, (10): 277.
- Vinderola, G., Sanders, M. E. and Salminen, S. 2022. The concept of postbiotics. *Foods*, 11(8): 1077.
- Vinderola, G., Sanders, M. E., Cunningham, M. and Hill, C. 2024. Frequently asked questions about the ISAPP postbiotic definition. *Frontiers in Microbiology*, 14: 1324565.
- Wegh, C. A., Geerlings, S. Y., Knol, J., Roeselers, G. and Belzer, C. 2019. Postbiotics and their potential applications in early life nutrition and beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 20 (19): 4673.
- Wu, Y., Wang, Y., Hu, A., Shu, X., Huang, W., Liu, J., Wang, B., Zhang, R., Yue, M. and Yang, C. 2022. *Lactobacillus plantarum*-derived postbiotics prevent *Salmonella*-induced neurological dysfunctions by modulating gut-brain axis in mice. *Frontiers in Nutrition*, 9: 946096.
- Yang, K. M., Kim, J. S., Kim, H. S., Kim, Y. Y., Oh, J. K., Jung, H. W., Park, D. S. and Bae, K. H. 2021. *Lactobacillus reuteri* AN417 cell-free culture supernatant as a novel antibacterial agent targeting oral pathogenic bacteria. *Scientific Reports*, 11(1):1631.
- Yeşilyurt, N., Yılmaz, B., Ağagündüz, D. ve Capasso, R. 2021. Involvement of probiotics and postbiotics in the immune system modulation. *Biologics*, 1(2): 89-110.

- Yılmaz-Ersan, L.ve Topçuoğlu, E. 2019. Badem sütü ile zenginleştirilmiş probiyotik yoğurtların mikrobiyolojik ve bazı fiziko-kimyasal özellikleri. *Bursa Uludag Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 33(2): 321-339.
- Zendeboodi, F., Khorshidian, N., Mortazavian, A. M. and da Cruz, A. G. 2020. Probiotic: Conceptualization from a new approach. *Current Opinion in Food Science*, 32:103-123.

