

Laktik Asit Bakterileri Tarafından Üretilen Ekzopolisakkaritler ve Terapötik Etkileri

Duygu Zehir Şentürk¹ , Tülin Uçar¹ , Ömer Şimşek²  ✉

¹Pamukkale Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Denizli

²Yıldız Teknik Üniversitesi, Kimya-Metalurji Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, İstanbul

Geliş Tarihi (Received): 08.04.2022, Kabul Tarihi (Accepted): 12.11.2022

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): omers@yildiz.edu.tr (Ö. Şimşek)

☎ 0 212 383 4545 📠 0 212 383 4571

ÖZ

Ekzopolisakkaritler, tekrarlanan şeker birimlerinin glikozidik bağ ile bir araya gelmesi ile oluşmuş polimerler olup çok çeşitli mikroorganizma, bitki ve hayvan tarafından üretilmektedir. En önemli üreticilerinden biri laktik asit bakterileridir (LAB). Bu polimerler sentezlendikleri hücreye kovalent bağlarla bağlı bulunabileceği gibi, ortama salgılanarak hücreye elektrostatik kuvvetle zayıf bir biçimde de bağlı olabilir. Buldukları hücreyi düşük su aktivitesi, ozmotik stres, bakteriyofajlar, toksik bileşikler vb. durumlara karşı korumaktadırlar. Sentez mekanizması da dahil olmak üzere ekzopolisakkaritler arasında içerdikleri şeker biriminin çeşit ve sayısı, molekül ağırlığı, yan zincirlerin varlığı, yükü gibi özelliklerle çok çeşitli farklılıklar gözlemlenir ve bu durum çeşitli fonksiyonel özellikte benzersiz yapıda ekzopolisakkaritlerin oluşumunu sağlar. LAB tarafından üretilen ekzopolisakkaritler toksik olmayışı ve biyo-bozunur özelliği başta olmak üzere tekstürel yapı ve organoleptik kaliteyi olumlu yönde etkilediğinden gıda sistemlerinde çok yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Günümüzde ekzopolisakkaritlerin teknolojik özelliklerinin yanı sıra çeşitli çalışmalar ışığında antioksidan, anti-tümör, prebiyotik, yara iyileştirici, anti diyabetik ve kolesterol seviyesini düzenleyici gibi birçok biyolojik fonksiyonu ortaya çıkarılmıştır. Bu derlemede literatürde yer alan çalışmalar eşliğinde ekzopolisakkaritlerin yapısı ve sağlık üzerine bazı etkileri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Laktik asit bakterisi, Ekzopolisakkarit, Sağlık

Exopolysaccharides Produced by Lactic Acid Bacteria and Their Therapeutic Effects

ABSTRACT

Exopolysaccharides are polymers formed by the combination of repeated sugar units with glycosidic bonds and can be produced by a wide variety of microorganisms, plants and animals. One of the most important producers is lactic acid bacteria (LAB). These polymers can be covalently bound to the cell in which they are synthesized, or they can be secreted into the environment and be weakly bound to the cell by electrostatic force. They may protect the cell that they are in against factors such as low water activity, osmotic stress, bacteriophages and toxic compounds. Including their synthesis mechanism, a wide variety of differences in the properties of exopolysaccharides such as the type and number of sugar units they contain, molecular weight, the presence of side chains and charge have been reported, and these differences lead to the formation of exopolysaccharides with various functional properties and unique structures. Exopolysaccharides produced by LAB have found a very common uses in food systems because they

influence the textural structure and organoleptic quality, especially with their non-toxicity and biodegradable feature. In addition to the technological properties of exopolysaccharides, many biological functions such as antioxidant, anti-tumor, prebiotic, wound-healing, antidiabetic and cholesterol level regulation have been revealed in the light of various studies. In this review, the structure of exopolysaccharides and some of their beneficial effects on human health are presented by means of the relevant studies in the literature.

Keywords: Lactic acid bacteria, Exopolysaccharide, Health

GİRİŞ

Geleneksel alışkanlıklara bağlı olarak üretilen fermente gıdaların gerek olgunlaştırma aşamasında gerek tat, aroma ve kendine özgün tekstürünün oluşturulmasında starter kültür olarak kullanılan laktik asit bakterileri (LAB), gıdadaki karbohidratları fermente ederek son ürün olarak temelde laktik asit üretirler [1]. Bunun yanında LAB besin bakımından zengin ortamlarda bulunduğu çeşitli organik asitler, hidrojen peroksit, bakteriyosin veya ekzopolisakkarit (EPS) gibi çok çeşitli metabolitleri de üreterek fonksiyonel özellik gösterebilirler. LAB'ler ürettikleri metabolitler ile gıdanın yapısal ve tekstürel özelliklerini iyileştirmelerinin yanı sıra tüketici sağlığı üzerinde olumlu etkilerinden dolayı da dikkat çekmiş ve bakteri grupları arasında GRAS (genel olarak güvenli kabul edilen) statüsüne sahip olduklarından endüstride kullanımları yaygın hale gelmiştir [1, 2]. Son yıllarda LAB tarafından sentezlenen EPS'nin hem sağlığı olumlu yönde etkilemesi hem de gıdaların yapısal ve tekstürel özelliklerini iyileştiren doğal biyopolimerler olması oldukça dikkat çekmiştir. Aynı zamanda söz konusu özelliklerinden dolayı çok yönlü fonksiyonel bir mikrobiyal metabolit olan EPS, gıda, ilaç, kozmetik, tekstil gibi birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır [3, 4]. Bu durum mikrobiyal kaynaklı EPS'lere olan ilginin artmasını sağlamıştır.

Mikrobiyal polisakkaritler bitki ve hayvan kaynaklı polisakkaritlere kıyasla tekrarlanabilir üretim parametreleri, daha kısa sürede elde edilmeleri, kalitesi ve nihai ürünün yüksek verimi gibi birçok avantaja sahiptir. EPS'ler mikrobiyal polisakkaritlerin bir çeşididir. Mantarlar ve bakteriler tarafından hücre içi ya da hücre dışı sentezlenebilirler. LAB'lerin çeşit ve miktar bakımından en iyi EPS üreticileri olduğu bilinmektedir [5, 6, 7].

LAB tarafından üretilen EPS'lerin bazıları, canlılarda immüno-modülatör, anti-tümör, anti-biyofilm ve antioksidan aktiviteleri gibi sağlık üzerine faydaları bulunmaktadır. Bununla birlikte, sağlık üzerine etkileri genel olarak konakçı-bakteri ilişkisine dayanır ve karakteristiğine bağlı olarak bağışıklık sistemi üzerine etkisi olabilmektedir. EPS'lerin birçoğu uzun karbohidrat zincirlerinden oluştuğundan kısa zincirlere kıyasla daha yavaş metabolize edilerek, kolon bölgelerinde daha uzun süre kalmaktadır. Kolondaki bir ya da sınırlı sayıda bakterinin büyüme ve

gelişmesini sağlayarak prebiyotik olarak fonksiyon gösterdiği ve bağırsak mikrobiyotasını modifiye ederek sağlığı olumlu yönde etkilediği bilinmektedir [6, 8].

EKZOPOLİSAKKARİTLER

Polisakkaritler dünyadaki en önemli biyolojik polimerlerdendir [9, 10] ve doğada oldukça yaygın şekilde bulunurlar. Bu polimerlerin canlılar için başlıca enerji depo materyali (örneğin glikojen) olmasının yanı sıra özellikle bakteri hücre duvarı bileşenleri olan peptidoglikan, lipopolisakkarit, lipooligosakkarit, teikoik asit, lipoteikoik asit ve EPS'lerin yapısında yer alması gibi birçok hayati fonksiyonu bulunmaktadır. Örneğin teikoik asit, teikuronik asit, lipopolisakkarit ve peptidoglikan gibi bakteri hücre duvarı bileşenleri polisakkaritlerden oluşmaktadır [11-13]

EPS'ler düz veya dallanmış tekrarlı şeker ve şeker türevlerini içeren uzun zincirli, yüksek molekül ağırlığına sahip ve temel olarak hücre çeperi dışında bulunacak şekilde üretilen polimerlerdir. Bu şeker birimleri farklı oranlarda ağırlıklı olarak ya glukoz, galaktoz, fruktoz ve ramnozdan ya da bunların kombinasyonlarından oluşmaktadır [14-16]. Birçok prokaryotik ve ökaryotik mikroorganizma hücre duvarlarının bileşiminde bulunmayan hücre dışı EPS olarak adlandırılan polisakkaritler üretme kabiliyetindedirler [14]. Bitkiler, algler, mantarlar ve bakteriler tarafından da EPS üretilmektedir. GRAS statüsüne sahip gıda sınıfı LAB tarafından üretilen EPS, bitki ve hayvan kaynaklı EPS'nin bir alternatifi olarak kullanılabilir [17]. Bakteriler teknolojik ve endüstriyel uygulamalar için EPS üretiminden sorumlu temel organizmalardır [4,5]. *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* ve *Weissella* cinslerinin EPS üreticisi oldukları bilinmektedir [3,18].

LAB'ler tarafından üretilen EPS'ler, hücreyi ozmotik stres, düşük su aktivitesi, fagositoz, bakteriyofajlar, toksik bileşikler ve makrofajlara karşı koruyucu işlevlere sahiptir [8]. Diğer yandan, EPS'ler hücre tanımada, yüzeylere tutunma ve probiyotikler gibi mikrobiyal ekosistemlerin bağırsak florasında kolonizasyonunu kolaylaştıran biyofilmlerin oluşmasında kilit öneme sahiptir. Ayrıca üretilen EPS'ler, üreticisi LAB tarafından enerji kaynağı olarak da kullanılabilir [12, 13, 19, 20]. Bu biyopolimerler hücrede kovalent bağlarla sıkı bir

şekilde bağlanmış hücre etrafında kapsül oluşturan kapsüller EPS (CPS) veya hücreye gevşek şekilde bağlı olarak hücre yüzeyi ile elektrostatik etkileşimler vasıtasıyla ilişkili olan ve çoğunlukla ortama salınarak yapışkan bir özellik kazandıran (slime) EPS (SPS) olarak iki formda bulunabilir. CPS ve SPS, hücre yüzeyine bağlanma şekillerinde farklılık olan ekzoselüler polisakkaritlerdir. EPS üreticisi LAB türleri EPS üretimlerini çoğunlukla SPS formunda gerçekleştirirken, bazı türler ise hem CPS hem de SPS formunda üretebilmektedir. CPS, SPS'den daha iyi su tutma kapasitesine sahip iken, salgı formunda olmasından dolayı SPS'nin daha yüksek viskoziteye sahip olduğu bilinmektedir [13, 16, 21-23]. Yang ve ark. [22] tarafından yapılan bir çalışmada; Çin lahanası turşusu olan kimchi'den iki EPS formunu da üretebilen *L. rhamnosus* JAAS8 suşu izole edilmiştir. Söz konusu suş tarafından üretilen hücre yüzeyini çevreleyen mevcut kapsüller polisakkarit (CPS) ve yapışkan polisakkaritin (SPS) biyosentezleri ayrı ayrı incelenmiştir. Sonuç olarak; gelişme ortamında bulunan SPS biyosentezinin logaritmik büyüme safhası boyunca arttığı, sonrasında söz konusu artışın durağan safhada azaldığı ve sonunda viskozite etkisinde belirli oranda azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun fermentasyon ortamında yer alan glikohidrolazların EPS'yi monomerlere hidrolize etmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir. Bununla birlikte üretilen CPS'nin etkilenmediği aksine fermentasyon işlemi sırasında veriminin sürekli arttığı belirlenmiştir. Besin maddelerinin tükenmesi, asitliğin artması, tuz varlığı gibi olumsuz çevre koşullarının CPS oluşumunu teşvik ettiği görülmüştür. Söz konusu bu durum hücre koruma ile ilişkilendirilmiş, koruma ve direnç özelliklerinden dolayı sağlık açısından probiyotik olarak kullanımının ön koşulunu oluşturduğu görülmüştür. Bu çalışmadan elde edilen sonuçta benzer olarak; *L. helveticus*, *L. delbrueckii* ve *S. thermophilus* gibi diğer birçok EPS üreten LAB'nin durağan safhada EPS veriminde benzer azalmalar olduğu bulunmuştur.

LAB tarafından üretilen EPS'ler; yapısal olarak tek tip monosakkaritlerin tekrarlanan birimlerinden oluşan homopolisakkaritler (HoPS) ve iki veya daha fazla monosakkaritten oluşan bir ünitenin düzenli tekrarlayan birimlerinden oluşan heteropolisakkaritler (HePS) olmak üzere iki alt sınıfa ayrılmaktadır [18, 19, 24,]. HoPS, glukoz, fruktoz gibi tek tip monosakkarit içerir ve α -D-glukanlar (deskranlar, mutanlar, alternanlar), β -D-glukanlar, fruktanlar (levan, inülin) ve poligalaktan olmak üzere dört gruba ayrılır [18]. HoPS'lar arasındaki temel farklılık esas olarak ana zincirdeki bağlar, molekül ağırlıkları ve dallanma yapılarının özellikleri nedeniyle ortaya çıkmaktadır [16]. Genellikle molekül ağırlıkları 10^4 ile 10^6 Da aralığında değişmektedir. *Leuconostoc* ve *Weissella* suşları başlıca ve önemli miktarda HoPs üreticileridir [12, 25, 26].

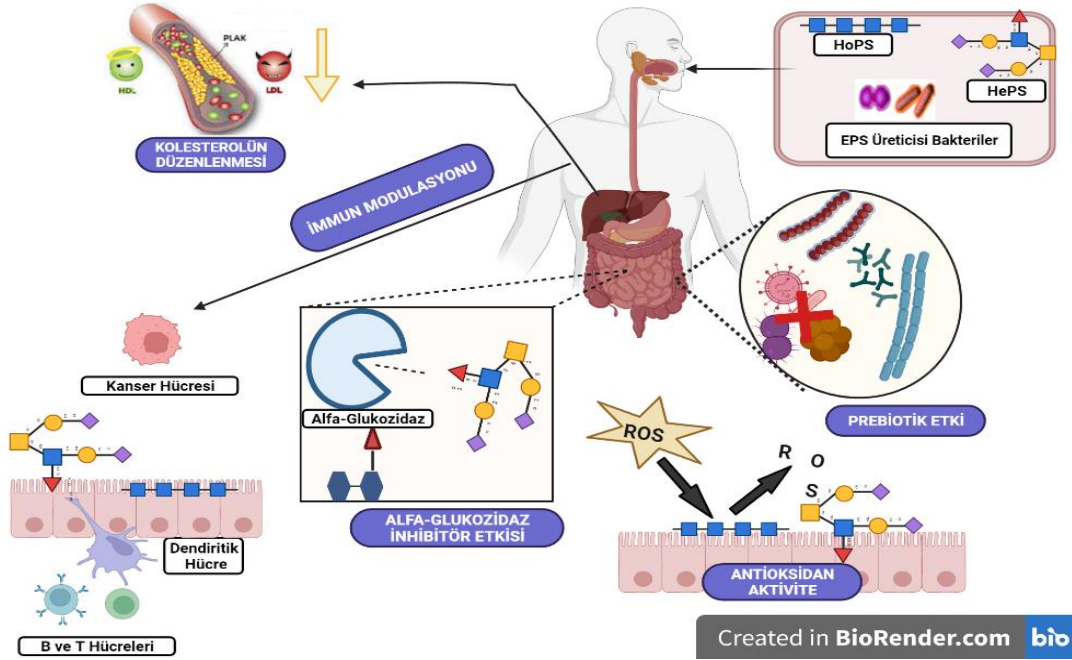
HoPS'ların üretilmesi için fermentasyon ortamında sükröz substrat olarak kullanılır ve monosakkarit üniteleri bakteri hücresi duvarında bulunan glikoziltransferaz tarafından oluşturulduktan sonra biyosentez gerçekleştirilir. Alfa-glukanlar, α -(1-6) ve α -(1-3) bağlı glikozidik birimlerinden oluşmaktadır. *L. mesenteroides* subsp. *mesenteroides*, *L. mesenteroides* subsp. *dextranicum* tarafından dekstransükraz enziminin aktivitesi ile sükrözden üretilen dekstranlar α -(1-6) ve α -(1-3) glikozidik bağlarını içerir. Dekstran çözeltilerinin viskozitesi konsantrasyon, sıcaklık ve moleküler ağırlık fonksiyonlarına bağlı olarak değişir, sahip oldukları glikozidik bağların serbest dönüşümü sayesinde esnek bir yapıya sahiptir ve suda oldukça iyi çözünürler [27,28]

LAB'LER TARAFINDAN ÜRETİLEN EPS'NİN SAĞLIKLA İLİŞKİSİ

LAB tarafından üretilen doğal biyopolimerler olan EPS'lerin insan sağlığı açısından da son derece önemli olduğu bilinmektedir. Antioksidan, prebiyotik, anti-tümör, immüno-modülasyon, antiinflamatuvar, proinflamatuvar ve kolesterol düşürücü aktiviteler gibi sağlık üzerine olumlu etkilere sahip olduklarından gıda endüstrisinde değerli bileşenler olarak kabul edilirler [29-34]. LAB'nin EPS'lerinin sağlık üzerine etkileri takip eden bölümlerde incelenip Şekil 1'de kısaca özetlenmiştir ve çalışmada yer alan EPS'lerin bazılarının sağlık üzerine etki mekanizmaları Tablo 1'de listelenmiştir.

EPS'lerin Prebiyotik Etkileri

Probiyotikler, belirli miktarlarda alındıklarında konakçısına bir sağlık yararı sağlayabilen canlı mikroorganizmalardır. Prebiyotikler ise bağırsak mikrobiyotasında bulunan yararlı mikroorganizmaların gelişimini ve stabilitesini sağlayarak konakçı sağlığını olumlu yönde etkileyen ve sindirilemeyen maddelerdir. Bunlar genellikle polimerizasyon dereceleri 2 ile 20 monomer arasında değişen oligosakkaritlerdir. Söz konusu prebiyotikler probiyotikler tarafından metabolize edilerek patojen mikroorganizmalara karşı bağışıklık geliştirirler. Prebiyotiklerin temeli oligosakkaritlere dayanır. Galaktooligosakkaritler (GOS) ve fruktooligosakkaritler (FOS) önemli prebiyotikler olarak bilinmektedir. LAB tarafından üretilen poli ve heterooligosakkaritler potansiyel prebiyotiklerdir. Uzun karbohidrat zincirlerine sahip olan EPS'ler kısa zincirli olanlardan daha yavaş metabolize edileceğinden gastrointestinal sistemde daha uzun süre kalarak prebiyotik etki yapabildiği düşünülmektedir. Ayrıca EPS'lerin probiyotik mikroorganizmalar tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri ile birlikte sindirim sisteminde iyi bir prebiyotik etki gösterdiği de bildirilmiştir [12, 16, 24, 35, 36].



Şekil 1. LAB tarafından üretilen EPS'lerin sağlık üzerine etkileri. Görsel <https://biorender.com/> adresindeki çeşitli öğeler kullanılarak oluşturulmuştur.

Figure 1. The health effects of EPS produced by LAB. The image was created using various elements from <https://biorender.com/>.

Tablo 1. LAB'leri tarafından üretilen EPS'lerin sağlık üzerine etki mekanizması

Table 1. The mechanism of action of EPS produced by LABs on health

EPS Üreticisi Bakteri	EPS YAPISI	Sağlık Üzerine Etki Mekanizması	Referans
<i>L. plantarum</i> RJF4	HePS (Glukoz, Mannoz)	Antioksidan – Kolesterol Üzerine Diyabet Üzerine(Alfa-amilaz İnhibitörü)	[17]
<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i>	HePS (Fruktoz, Ramnoz)	Antioksidan	[64]
<i>Weisella cibaria</i>	HePS (Glukoz, Ramnoz)	Süperoksit Anyon Süpürme- Hidroksil Radikali Süpürme	[79]
<i>L. delbrueckii</i> ssp. <i>bulgaricus</i> B3	(HePSMannoz, Glukoz, Sükroz+Maltoz, Fruktoz, N- asetil glukozamin)	Süperoksit Anyon Süpürme	[80]
<i>L. acidophilus</i> DSMZ 20079	HePS (Glukoz, Fruktoz, Glukuronik asit)	İmmün Modülasyonu (MCF7 ve Caco-2 hücrelerinin canlılık inhibisyonu-hücreyel proliferasyon inhibisyonu)	[96]
<i>L. plantarum</i> BR2	(HePS Glukoz, Mannoz)	Kolesterole Üzerine	[118]
<i>L. paracasei</i> JY062	-	Diyabet Üzerine (Alfa-amilaz İnhibitörü)	[132]
<i>Lactobacillus</i> sp. Ca ₆	HoPS (Glukoz)	Yara İyileştirici	[138]
<i>Lactobacillus gasseri</i> FR4	HePS (Glukoz, Mannoz, Galaktoz, Ramnoz, Fukoz)	Antimikrobiyal Etki (<i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> 'a karşı)	[140]
<i>Streptococcus thermophilus</i> CRL 1190 FM	HePS (Glukoz, Galaktoz)	Antiülser	[144]

Söz konusu EPS'ler vücuda yeterli miktarlarda alındığında canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanan probiyotik mikroorganizmaların büyümesini teşvik ederek, konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkiler yaratır ve bağırsak mikrobiyotasını pozitif yönde modüle eder [39,

42]. Prebiyotik karbohidratları fermente edebilen yeteneği hem tür hem de substrata özgü bir özellik olduğundan prebiyotik ve probiyotikleri bir arada bulunduran sinbiyotik ürünlerin insan sağlığı üzerinde daha fazla olumlu etkileri olduğu öne sürülmektedir [39,

43-46]. Sinbiyotik ürünler, probiyotik mikroorganizmaların prebiyotik içeren ürünlerde gelişmelerinin teşvik edildiği, sağlık ve beslenme metabolizmasını düzenleyici ve iyileştirici potansiyeli yüksek fonksiyonel gıdalardır [40]. LAB tarafından üretilen EPS'lerin prebiyotik olarak kullanıldığı uygulamalar sınırlı olduğundan, EPS üreten bir LAB suşunun fermente gıdalarda doğrudan starter olarak kullanılması, sinbiyotik ürünlerin gelişmesine katkıda bulunabilir [35]. EPS'lerin prebiyotik özellikler göstermesinin yanı sıra bağırsak florasında LAB türlerinin kolonizasyonunu kolaylaştırması, zorlu sindirim koşullarına direnç göstermesi ve konak bağışıklık sistemini güçlendirmesi gibi probiyotik açıdan önemli fonksiyonları vardır [47-50]. Yapılan bir çalışmada *L. sanfranciscensis* tarafından üretilen levan tipi EPS'nin prebiyotik özellikleri incelenmiştir. Sonuç olarak; sağlıklı insanların dışkı örneklerinden alınan bakteriler tarafından tek karbon kaynağı olarak kullanılan levanın fermantasyonu sonucunda bifidobakterlerin sayısı artmış ancak laktobasillerin sayısında azalma gözlenmiştir. Bifidojenik etki *in vitro* olarak tespit edilmiş ancak model sistemde prebiyotik etki değerlendirilememiştir [12]. Probiyotik bakterilerin bağırsak florasında tutunabilme ve kümeleşebilme yetenekleri söz konusu ortamlarda kolonize olabilmeleri açısından oldukça önemlidir. Bu durum konakçı-bakteri ilişkisi ile doğrudan alakalı olup EPS'nin sağlık üzerinde yararlar gösterebilmesini de etkilemektedir. EPS'nin söz konusu ilişkideki anahtar rolü, kimyasal yapı ve karakteristiğine bağlı olarak bağışıklık sistemi üzerinde farklı etkilerde bulunmasıdır [50]. Örneğin yapılan bir çalışmada yüksek moleküler ağırlığa sahip EPS üreten *L. casei* subsp. *shirota* ile daha az EPS üreten EPS mutant suşlar fare makrofaj hücrelerindeki sitokin üretimleri açısından karşılaştırılmış ve doğal türün sitokin oluşumundaki uyarısı mutant türlere nazaran daha az bulunmuştur. Bu sonuç EPS'nin immün sistemi etkileyici özellikte olduğunu göstermiştir [51]. Benzer olarak bu etki EPS üreten ve üretmeyen *L. plantarum* ve *L. rhamnosus* RW-9595M suşlarında da tespit edilmiştir [52, 53].

EPS'nin prebiyotik özelliği aracılığıyla gastrointestinal sistemde düzenleyici olarak işlev sergileyebileceği yapılan çalışma ile desteklenmiştir [54]. Bilindiği üzere İrritabl bağırsak sendromu (IBS), genel popülasyonun %7 ila %21'ini etkileyen; yaşam kalitesini ve iş verimliliğini önemli ölçüde azaltabilen kronik bir rahatsızlıktır [55]. Halen daha etkili bir tedavisi olmasa da semptomların azaltılmasında ilk basamak özellikle suda çözümlür diyet lif alımını arttırmak gibi beslenmede yapılacak değişimlerden oluşmaktadır [56, 57]. Zhou ve ark. [54] tarafından yapılan çalışmada *L. plantarum* NCU116 tarafından üretilip ardından saflaştırılan EPS (EPS116) değişen oranlarda (0, 80 ve 160 mg/kg EPS116) dekstran sodyum sülfat (DSS) ile birlikte erkek farelerin beslenmesinde 7 gün boyunca kullanılmıştır. Çalışma sonunda DSS+EPS grubu farelerin DSS grubu farelere göre hastalık aktivite indeksinin daha düşük

olduğu ayrıca kolite yatkinlığın göstergesi olan CD11b+ hücrelerin sayısının da EPS içeren gruplarda düşük olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada kolon fonksiyonunun devamı için gerekli olan epitel rejenerasyonun incelendiğinde hücre proliferasyonunun EPS içeren gruplarda arttığı görülmüştür. Kolit semptomlarını iyileştirdiği bildirilen *Bifidobacteriaceae*'nin sağlıklı kontrol grubunda ve DSS + 160 mg/kg EPS116 grubunda artışının yanı sıra bağırsak rejenerasyonunu düzenleyen ve IBD semptomlarını hafifleten *Lactobacillaceae* familyasının DSS grubu ile karşılaştırıldığında DSS + 160 mg/kg EPS116 grubunda dikkate değer atışı gözlemlenmiştir. Bu çalışma ile EPS116'nın bağırsak epitel rejenerasyonu ve mikrobiyota modülasyonu yoluyla bağırsak homeostazını kolaylaştırdığı ortaya konmuştur.

EPS'lerin Antioksidan Aktiviteleri

Son yörüngesinde bir ya da daha fazla eşlenmemiş elektron bulunduran atom veya moleküller serbest (reaktif) radikaller olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikaller eşlenmemiş elektron bulundurduklarından dolayı kararsız yapıda olup diğer maddelerle reaksiyona girerek kararlı duruma geçme eğilimindedirler. Reaktif oksijen türleri (ROS) arasında; süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil ($\cdot OH$), peroksil (ROO), lipit peroksil ve alkoksil ($RO\cdot$) radikalleri bulunmaktadır [58-60]. Hidroksil ve süperoksit anyon radikalleri oksijen metabolizmasından elde edilen yüksek oranda reaktif moleküllerdir. Bunlar genellikle biyolojik reaksiyonların yan ürünleridir. Endojen ya da ekzojen kaynaklı olabilirler. Endojen kaynaklı olarak en önemli üretim yeri mitokondri iken; ekzojen kaynaklı üretimi ise UV ışınlar ve çeşitli kimyasal maddelerdir. ROS'lerin düşük yoğunluklarda bulunmaları halinde hücre fizyolojisinde yararlı etkilerinden söz edilebilir ancak yoğunlukları arttığı durumlarda lipidlere, hücre membranlarına, karbohidratlara, proteinlere, DNA ve nükleotid koenzimler üzerinde yapısal bozukluklara neden olarak zararlı etkilere yol açabilirler [60-63]. Söz konusu zararların başında yaşlanmanın hızlanmasında etkisi olduğu gibi kanser, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, bağışıklık sisteminde zayıflama ve gastrointestinal hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalıklara sebep olmaktadır [64-66]. Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve kararlı hale getirme yeteneğine sahip maddelere "antioksidan" adı verilir. Antioksidan maddeler mevcut radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyerek ya da oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kırarak etki gösterirler [67, 68]. Antioksidanlar da reaktif oksijen türleri gibi endojen veya ekzojen kaynaklıdır. Serbest radikallerin artmasıyla, endojen antioksidanlar yetersiz kalabilmekte ve bu durum ekzojen antioksidanların dışarıdan alınmasını gerektirmektedir [69].

Hemen hemen tüm organizmalar antioksidan savunma ve onarım sistemlerine sahip olsalar da bu sistemler ROS'nin neden olduğu hasarı önlemekte yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle, ROS'lerin oluşturabileceği hasarlardan korunmak amacıyla gıdalara sıklıkla ekzojen kaynaklı bütillendirilmiş hidroksitoluen (BHT) ve bütillendirilmiş hidroksianizol (BHA) gibi birçok sentetik antioksidan ilave edilmektedir. Sentetik antioksidanların oksidasyon sürecini yavaşlatmada oldukça başarılı olduğu kanıtlanmış olsa da sağlık açısından yaratabileceği olumsuz yan etkileri ve toksisiteyi büyük endişe kaynağı oluşturmaktadır. Nitekim söz konusu sentetik antioksidanların bazı ülkelerde gıdalarda kullanımı kanserojenik etkisi olabileceği şüphesinden dolayı yasaklanmış veya sınırlandırılmıştır. Bu nedenle, insan vücudunu serbest radikallerden korumak ve birçok kronik hastalığın ilerlemesini geciktirmek amacıyla doğal, toksik olmayan antioksidanlara daha fazla önem verilerek kullanımları yaygınlaşmaya başlamıştır [64, 65, 70, 71]. Son yıllarda yapılan araştırmalar mikrobiyal kaynaklardan izole edilen bazı polisakkaritlerin antioksidan aktivite özelliklerinin beraberinde düşük sitotoksositeye sahip olduğunu göstermiştir. LAB tarafından üretilen EPS'lerin söz konusu sentetik antioksidanların yerine kullanılabileceği fikri son yıllarda yapılan birçok çalışmanın odağını oluşturmuştur [72-74].

Dilna ve ark. [17] probiyotik özelliği olan *L. plantarum* RJF4 tarafından üretilen, glukoz ve mannoz şekerlerinden oluşan bir HePS EPS'nin antioksidan özelliklerini incelemişlerdir. Kontrol olarak kullanılan askorbik aside nazaran söz konusu EPS'nin daha iyi antioksidan özelliklere sahip olduğunu ve ayrıca bu durumun yanı sıra kolesterol seviyesini düşürme ve α -amilaz enzimini inhibe etme kabiliyetine de sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Seo ve ark. [66] yaptıkları bir çalışmada probiyotik *L. plantarum* YML009 tarafından üretilen EPS'nin gıda katkı maddesi olarak veya doğrudan ilaç olarak kullanımını araştırmışlar, söz konusu suşun antioksidan aktivitesi incelendiğinde önemli ölçüde yüksek antioksidan kapasiteleri olduğunu tespit etmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlar, *L. plantarum* YML009'dan üretilen EPS'nin var olan veya biriken ROS'lerinin temizlenmesinde ve antioksidan aktivitesinin pozitif yönde regülasyonunda etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca sadece ROS birikimi riskini azaltmakla kalmayıp, aynı zamanda süperoksit anyonunu ve hidrojen peroksiti de indirgemesinde dolayı doğal bir antioksidan olduğu, serbest radikallerin neden olduğu oksidatif hasara ve hastalıklara karşı önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir. Pan ve Mei [64] tarafından fermente bir ürün olan kimchi'den izole edilmiş *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* 12 suşunun ürettiği fruktoz ve ramnoz şekerlerinden oluşmuş HePS EPS'nin hem *in vitro* hem de *in vivo* ortamda antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Araştırma sonucuna göre *in vitro* şartlarda yüksek değerlerde antioksidan aktivitesi gösterdiği, EPS konsantrasyonu arttıkça söz konusu bu antioksidan aktivitesinin de fark edilir oranda arttığı

rapor edilmiştir. *In vivo* ortamda ise farelere yapılan EPS uygulaması, lipid peroksidasyonu seviyesini önemli ölçüde inhibe etmiş, CAT (H_2O_2 ayrışmasına bağlı olarak absorpsiyon azalışı) ve SOD (ksantin oksidaz sistemi ile oksidasyonunu inhibe etme kabiliyeti) da dahil olmak üzere antioksidan aktivitelerini artırmıştır. Nitekim, araştırmacılar çalışmalarından elde ettikleri verilere göre EPS'nin lipid peroksidasyon riskini azalttığını ve toplam antioksidan aktivitesini pozitif yönde etkilediğini önermiştir. Zhang ve ark. [65] geleneksel fermente Çin tofusundan izole edilmiş *L. plantarum* C88 tarafından üretilen galaktoz ve glukoz şekerlerinden oluşan bir HePS'nin, *in vitro* ortamda kolon adenokarsinoma hücreleri olan Caco-2 doku hücrelerinde H_2O_2 yaralanmalarına karşı belirgin bir antioksidan aktivite gösterdiğini rapor etmiştir. Ayrıca malondialdehit (MDA) oluşumunu inhibe ettiği, EPS konsantrasyonuna paralel olarak SOD ve toplam antioksidan aktivitesini artırdığını da ortaya koyan söz konusu çalışmada EPS'nin, ROS'lerin hücre ortamından uzaklaştırılması, antioksidan aktivitelerin regülasyonu ve lipid peroksidasyonu önlenmesinde önemli etkilere sahip olduğu ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada kullanılan EPS'nin, doğal bir ajan olarak fonksiyonel gıdalarda kullanılabileceği önerilmektedir.

EPS'lerin Süperoksit Anyon Süpürme Aktiviteleri

Süperoksit anyon radikali biyolojik makromoleküllerle reaksiyona giren ve doku hasarına neden olan aktif serbest radikallerin öncülerindedir. Hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve singlet oksijeni gibi diğer ROS'lerin oluşumunda da önemli rol oynamaktadır. Dahil oldukları reaksiyonlarda indirgen veya yükseltgen olarak davranabilirler. Süperoksit anyon radikal üretimi enzimatik veya enzimatik olmayan elektron transferleri sonucunda gerçekleşebilmektedir [58, 71, 75]. EPS'nin süper oksit anyon süpürme aktivite mekanizması; ortamda bulunan süperoksit radikal iyonları ile birleşerek kararlı radikaller oluşturması ve böylece serbest radikal zincir reaksiyonunu sona erdirmesi ile gerçekleşmektedir [76-78].

Dahansi ve ark. (2018) tarafından yürütülen çalışmada Nijerya geleneksel kasava püresinden *Weissella cibaria* izole edilmiştir. Bu bakteri tarafından sentezlenen EPS saflaştırılmış ve antioksidan özellikleri değerlendirilmiştir. Konsantrasyon artışı ile birlikte süperoksit anyonu süpürme aktivitesi tıpkı kontrol örneği askorbik asitte olduğu gibi artış sergilemiştir ve 4 mg/mL konsantrasyonda EPS için %77.1 iken askorbik asit için %83,1 olarak tespit edilmiştir [79].

L. delbrueckii ssp. *bulgaricus* B3 ve *L. plantarum* GD2 dan elde edilen EPS'lerin süperoksit anyonu süpürme aktivitesinin incelendiği bir başka çalışmada aktivitenin konsantrasyona bağlı olarak değiştiği ve 1250 mg/mL EPS varlığında %48 ve 36 olduğu tespit edilmiştir. Süperoksit anyon temizleme aktivitesinin, OH bağının

ayırışma enerjisi yoluyla meydana gelebileceği öne sürülmüştür [80].

EPS'lerin Hidroksil Radikali Süpürme Aktiviteleri

ROS'ler arasında hidroksil radikali, en reaktif tür olmasından dolayı seri bir şekilde lipid radikalleri oluşturarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonlarını başlatır. Hidroksi radikalleri komşu hücreler veya biyolojik moleküller ile kolayca reaksiyona girerek hücrelerde veya biyolojik moleküllerde ciddi oksidatif hasara neden olarak yaşlanma ve kanser gibi hastalıklara yol açar [81]. Söz konusu bu durum gıda sistemlerinde veya hücrelerde antioksidan etkinliğinin sağlanabilmesi için ortamlardan hidroksil radikallerinin uzaklaştırılmasını gerektirmektedir. Hidroksil radikali, geçiş metallere varlığında Fenton reaksiyonu ve Haber-Weiss reaksiyonu sonucu hidrojen peroksitten oluşmaktadır [82-86]. Son zamanlarda, çeşitli laktobasillerden izole edilen bazı EPS'nin iyi hidroksil radikali süpürme aktivitelerine sahip olduğu bulunmuştur [44, 58, 59]. Min ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada *Lactobacillus plantarum* JLAU103 tarafından üretilen asidik karakterdeki heteropolimerik EPS 103'ün hidroksil radikali süpürme aktiviteleri 10 mg/mL konsantrasyonda %80.4 oranla aynı konsantrasyondaki askorbik aside (%97,2) yaklaşmıştır [81]. Yine Xu ve ark. (2022) tarafından gerçekleştirilen çalışmada *L. casei* NA-2'den izole edilen EPS 1,2 mg/mL konsantrasyonda %42 oranında hidroksi radikali süpürme aktivitesi göstermiştir [87]. Dahansi ve ark. (2018) ise *W. cibaria* EPS'si için 4 mg/mL konsantrasyonunda süpürme aktivitesini %88, askorbik asit için %83 olarak tespit etmiştir. Böylece bu EPS'nin standart antioksidana göre daha yüksek radikal süpürme aktivitesi sergilediğini gösterilmektedir [88].

Çeşitli doğal polisakkaritlerin hidroksil radikali süpürme aktivitesi ile ilgili yapılan çalışmalarda, söz konusu polisakkaritlerin Fe^{+2} ve Cu^{+2} gibi şelatlama iyonları ile birleşerek hidroksil radikallerinin oluşumunu engellediği ve buna bağlı olarak gerçekleşecek hidrojen veya elektron ayrılma mekanizmalarını inhibe ettiği öne sürülmüştür [59, 64, 89].

Jiang ve ark. (2021) tarafından yürütülen çalışmada *L. plantarum* 1.0665 suşundan ekstrakte edilen EPS'nin konsantrasyonu 0.15'ten 5.0 mg/mL'ye çıkartıldığında radikal süpürme aktivitesi 5.95 ± 1.77 'den 91.22 ± 1.48 'e yükselmiştir. Bu durum düşük moleküler ağırlıklı ve orta moleküler ağırlıklı polisakkaritlerin güçlü antioksidan aktiviteye sahip olabileceğini göstermiştir [90].

EPS'lerin Serbest Radikal Süpürme Aktiviteleri

2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikali, antioksidanların serbest radikal süpürücü aktivitelerini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan stabil

formda serbest nitrojen radikaldir [65, 91]. Zhang ve ark. [65] geleneksel fermente bir ürün olan Çin tofusundan izole edilen *L. plantarum* C88 tarafından üretilmiş galaktoz ve glukoz şekerlerinden oluşan bir HePS EPS'nin *in vitro* ortamda 4 mg/mL EPS konsantrasyonda %52.23 DPPH serbest radikal süpürme aktivitesinin olduğunu tespit etmişlerdir. Xu ve ark. [92] *Bifidobacterium animalis*'den elde edilen EPS ile yaptıkları bir çalışmada, DPPH serbest radikal süpürme aktivitesinin kontrol grubu olan askorbik asit ile eşdeğer oranda olduğunu ve söz konusu EPS'nin konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak DPPH radikal süpürme aktivitesinin de arttığını bildirmişlerdir. Muhtemel aktivitenin EPS içindeki diğer antioksidan bileşenlerin varlığına bağlı olabileceği ve söz konusu bileşiklerle etkileşime girerek sinerjik olarak güçlü antioksidan aktivite sergilediklerini düşünmüşlerdir. Bu çalışmada *Bifidobacterium animalis* EPS'sinin doğal bir ajan olarak fonksiyonel gıdalarda potansiyel uygulamaya katkıda bulunabileceği önerilmiştir. Ayrıca polisakkarit yapısındaki karbon atomlarındaki artan yük yoğunluğuna bağlı olarak radikalleri süpürme aktivitesinin artabildiği çalışmalarda belirtilmiştir [66, 93].

EPS'lerin İmmün Modülasyon Özellikleri

Kanser hastalığının gittikçe yaygınlaştığı günümüz koşullarında özellikle kolorektal kanser tüm dünyada kansere bağlı ölümlerin önde gelen başlıca nedenidir. EPS'ler doğal anti tümör aktivitesi ile çeşitli kolon kanseri hücre hatlarının proliferasyonu üzerindeki inhibitör etkilerinden dolayı hastalığın önlenmesine yardımcı olabileceğinden son yıllarda yapılan birçok çalışmanın odağını oluşturmuştur [94-96].

Kanser, bazı etkilerle değişime uğramış hücrelerin kontrolsüz hücre proliferasyonu ile oluşarak tümör adı verilen kitle oluşumuna yol açan ve vücut içerisinde gerek lokal gerek uzak noktalara yayılabilen kompleks hastalıklar grubudur [97]. Tümörlerin bazıları iyi huylu olup, hızlı büyümelerine rağmen sadece buldukları yerde kalırlar. Bunların cerrahi işlemlerle alınması sonucu söz konusu problem ortadan kalkar. Bazı tümörler ise kötü huylu olup, hücreleri buldukları yerden ayrılarak kan yoluyla vücudun diğer bölgelerine taşınır ve buralara yerleşerek çoğalırlar. Normal şartlar altında hücreler belli bir kontrol altında ihtiyaca göre bölünerek çoğalırlar. Hücreler bir taraftan programlı ölüm (apoptoz) ile yok olurken, diğer taraftan da büyüme faktörlerinin etkisiyle çoğalırlar. Büyüme faktörleri normalde DNA'daki çeşitli genlerin aktivitesi sonucu oluşan proteinlerdir. Bahsedilen genler mutasyona uğrayarak hücrelerin aşırı büyümesine sebep olurlarsa dokularda kanser oluşur [98, 99]. Tümör hücreleri, normal hücrelerde bulunmayan aşırı büyüme hızı, lokal invazyon, diferansiasyon, kalıcı anjiyogenez, anaplazi ve metastaz gibi bir takım farklı özellikler gösterirler [96].

Cerrahi ve radyoterapi lokal tedavi yöntemleri olup, onların arkasından kemoterapi ve immünoterapi gibi sistemik tedaviler uygulanmaktadır. Kemoterapi çoğu kanser hastalıklarında temel tedaviyi temsil eder. Kemoterapi uygulamasında kullanılan anti tümör ajanların güçlü bir aktiviteye sahip olmasına rağmen, sitotoksik ilaçlarla yapıldığından dolayı birçok yan etkileri (bulantı, kusma, yorgunluk, hematopoetik baskılama ve immünotoksisite gibi) bulunmaktadır [100]. Ayrıca uygulanan kemoterapötik ajanların çoğu aktif bölünen hücreleri hedef aldığından sağlıklı hücre kanserli hücre ayrımı yapamaz ve sağlıklı hücre hasarına yol açar. Bunların yanı sıra uygulanan ilaca özgü kazanılmış dirençler, lokal nüks ve uzak metastaz riski kolon kanseri kemoterapisinde uygulamalarını sınırlandırmıştır. Normal sağlıklı hücreleri etkilemeden seçici olarak kanser hücrelerini öldürebilen veya en azından terapötik dozları düşürmek ve geleneksel anti tümör ilaçlarının verimliliğini arttırmak için adjuvan (destekleyici, tamamlayıcı) olarak görev yapabilen hedefe yönelik terapilere ihtiyaç vardır. Bu nedenle LAB gibi güvenli doğal kaynaklardan üretilen EPS'nin sağlık üzerine olumlu etkileri, kolon kanserinin önlenmesi ve tedavisi için sentetik anti tümör ajanları yerine alternatif olarak kullanılabilmesi birçok çalışmada ön görülmüştür [95-97, 101, 102].

Polisakkaritlerin anti tümör aktivitesi, monosakkarit kompozisyonu, moleküler ağırlık, polimerik omurganın yapısı, yan zincirler ve hatta dallanma noktalarının sayısı gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Ayrıca mannoz ve glukoz kalıntılarının varlığı ve tekrarlama ünitesinde dallanma noktalarının mevcut olması gibi diğer yapısal özellikler anti tümör aktivitelerini arttırmada etkilidir [103].

LAB'nin kanser üzerine önleyici ve tedavi edici mekanizması; apoptoz indüksiyonu, proliferasyonu önleme, seçici sitotoksisite, hücre döngüsünün baskılanması, antimutajen, antioksidan, anti-anjiyogenez, antiinflamasyon veya sinyal yolak modülasyonunu içerir [97].

Wang ve ark. [100] geleneksel fermente bir ürün olan Çin Pao Cai'den izole edilmiş *L. plantarum* 70810 suşu tarafından üretilen CPS'nin HepG-2 (karaciğer kanseri hücresi), BGC-823 (mide kanseri hücresi) ve HT-29 (kolon kanseri hücresi) hücrelerine karşı *in vitro* ortamda anti tümör aktivitelerini konsantrasyona ve zamana karşı incelemiştir. *In vitro* ortamda yapılan anti tümör aktivitesi analizleri sonucunda CPS'nin HepG-2, BGC-823 ve özellikle HT-29 tümör hücreleri üzerinde kullanılan EPS konsantrasyonuna ve zamana bağlı olarak önemli bir anti tümör aktivitesi gösterdiği rapor edilmiştir. Elde edilen veriler *L. plantarum* 70810 tarafından üretilen CPS'nin kanser hastalarında doğal kaynaklı anti tümör ilaç takviyesi olarak kullanılmaya uygun olabileceğini ortaya koymuştur.

Zhang ve ark. [78] tarafından yapılan bir başka çalışmada ise Finlandiya'ya ait geleneksel fermente bir süt ürünü olan viili'den izole edilmiş *L. plantarum* ZDY2013 suşu tarafından hem normal EPS hem de sülfatlanmış bir gruba sahip olan EPS üretilerek saflaştırılmıştır. Çalışmanın devamında üretilen iki farklı türdeki EPS grubunun antioksidan aktiviteleri ve Caco-2 hücreleri üzerinde *Bacillus cereus* enterotoksinlerin neden olduğu sitotoksisitesi incelenmiştir. Nitekim; sülfatlanmış EPS'nin normal EPS'ye nazaran daha yüksek radikal süpürme aktivitesine sahip olduğu ve mevcut sitotoksisitenin önlenmesinde sülfatlanmış EPS'nin patojenik *B. cereus* toksinlerine karşı antagonistik etkisinin daha güçlü olduğu belirlenmiştir. Sülfatlanmış EPS'nin *B. cereus* toksinlerine karşı gösterdiği etki mekanizmasının oksidatif hasarı azaltma kabiliyeti ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Elde edilen sonuçlar ile *L. plantarum* ZDY2013 suşundan üretilen EPS'nin terapötik amaçlı kullanımlar için umut verici bir aday olabileceğini ve EPS'nin biyolojik aktivitelerini iyileştirmek için sülfonasyonun etkili bir strateji olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Choi ve ark. [104] yaptıkları çalışmada *L. acidophilus* 606'dan üretilen polisakkaritlerin HT-29 hücrelerinde etkili anti tümör aktivitesi ve uyarılmış apoptoz etkisi gösterdiğini ortaya koymuştur. Ewaschuk ve ark. [105] *L. acidophilus*, *L. bulgaricus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum* ve *Streptococcus thermophilus*'un HT-29 ve Caco-2 hücrelerinin canlılığını azalttığını ve apoptozisi uyardığı bildirmişlerdir. Bu bilimsel veriler ışığında yapılan bir başka çalışmada ise EPS'nin HT-29 apoptozisini uyardığı ve dolayısıyla insan kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir [63]. *L. plantarum* 17C suşunun kolorektal kanser hücresi HT-29'a karşı güçlü bir anti tümör etkisine sahip olduğu bulunmuştur [106]. Bebek dışkılarından izole edilmiş 138 adet *Lactobacillaceae* takımı türüne ait suşun içerisinde 10 tanesinin HT-29 hücrelerine karşı anti-proliferatif etkinliğe sahip olduğu belirlenmiştir. Söz konusu çalışmada *Lactobacillaceae* suşlarında hücre duvarının bileşiminin HT-29 hücrelerinde apoptozisi teşvik eden başlıca faktör olduğu anlaşılmıştır [107].

EPS'nin anti tümör aktivite özelliğinin yanı sıra bağışıklık sistemini düzenleyici etkileri de çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir [24, 100, 108]. Bu çalışmalarda araştırılan en önemli parametreler arasında IL-6, IL-10, IL-12 ve TNF- α gibi sitokinler üzerinde EPS'nin etkisi sayılabilmektedir. Söz konusu parametreler EPS kimyasal yapısına bağlı olarak EPS direnç sistemi üzerinde baskılayıcı veya uyarıcı etkiler gösterebilmektedir [42, 50]. EPS'nin immün sistemi üzerindeki modüle edici aktivitesi, esas olarak IL-6, IL-10 IL-1 β ve TNF- α üretimini indüklemesi ve yarattığı fagositoz etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Özellikle vücudumuzda ROS gibi yüksek seviyedeki serbest radikallerin zararlı hale gelmesi anında söz konusu etki oluşmaktadır [63, 109].

El-Deeb ve ark. [96] *L. acidophilus* DSMZ 20079'dan saflaştırdıkları EPS'nin, farklı kanser hücre hatları üzerindeki anti-tümör ve immünomodülatör etkilerini, özellikle Caco-2 hücre hattına selektif sitotoksik etkisini değerlendirmişlerdir. Söz konusu çalışmada EPS uygulamasından sonra MCF7 (meme kanseri hücresi) ve Caco-2 hücrelerinin canlılık inhibisyonu sırasıyla %71.86 ve 80.65 olarak bulunurken; hücresel proliferasyon inhibisyonu da sırasıyla %78.95 ve 87.27 bulunmuştur. Bu oranların tedavi edilmeyen hücrelerden önemli ölçüde farklı olduğu görülmüştür. Araştırmacılar aynı çalışmada EPS tarafından hücrelerde immün cevabın uyarıldığını ve tüm hücre tiplerinde bulunan bir transkripsiyon faktörü olan NF- κ B inflamatuvar yolunun inaktive edildiğini rapor etmişlerdir. Kanser hücrelerinin mevcut terapötik uygulamalarına yeni yöntemler sağlamanın yanı sıra apoptotik mekanizmalarla tümör hücreleri üzerinde doğrudan sitotoksik etki uyguladığı ortaya koyulan bu çalışmada, *L. acidophilus*'dan üretilen EPS'nin kolon kanseri üzerindeki etkilerinin çok umut verici olduğu düşünülmektedir. Ancak *in vivo* çalışmalarda EPS ve konakçı bağışıklık sistemi arasındaki olası etkileşimleri tanımlamanın da gerekli olduğu belirtilmiştir.

Liu ve ark. [63] tarafından yapılan bir çalışmada probiyotik olan *L. paracasei* subsp. *paracasei* NTU101 ve *L. plantarum* NTU102 suşlarından elde edilen EPS'lerin *in vitro* ortamda antioksidan ve immün modülasyon aktiviteleri incelenmiştir. Söz konusu suşlardan üretilen EPS'lerin konsantrasyona bağlı olarak Raw 264.7 hücre hattında (IL-6, TNF- α ve IL-1 β dahil) sitokin üretimini indüklediği ve immün modülatör aktivitesi mekanizmasında aktif rol alan Toll benzeri antijen önleyici hücreleri uyararak sitokin oluşumunu indüklediği belirlenmiştir. Ayrıca aynı çalışmadan elde edilen veriler, EPS'lerin makrofajların üretimini artırarak fagositoz uyarılmasına aracılık etmede anahtar faktörler olabileceğini de düşündürmüştür. Probiyotik bakterilerin immün düzenleyici etkileri, hücre içerisinde sitokin üretimini indüklemeye veya geliştirme kapasiteleri ile ilgilidir. Liu ve ark. [63] *L. casei shirota* suşunun yararlı aktivitesinin bir kısmının IL-12 ve TNF- α üretimini uyarma yeteneğinden kaynaklandığını ifade etmiştir.

EPS'lerin Kolesterol Seviyesi Azaltma Üzerine Etkileri

Kolesterol insan vücudunda hayati öneme sahip olup, tüm hücre zarlarının bileşeni, safra tuzları ve steroid hormonlarının öncülü olarak görev alır. Ancak kandaki kolesterol seviyesinin yükselmesi kardiyovasküler hastalıkların (KVH) oluşmasında en önemli risk faktörüdür. WHO tarafından KVH'lerin dünya çapında ölümlerin %31'inden sorumlu olduğunu ve 2015 yılında dünyada 17.7 milyon insanın ölüm nedeninin KVH olduğu açıklanmıştır. Önümüzdeki yirmi yıl içinde önde gelen ölüm nedenleri arasında olmaya devam edeceğini bildirilmiştir ve 2030 yılına kadar, KVH'ler dünya çapında

yaklaşık 23.3 milyon insanı etkileyeceği tahmin edilmektedir. Ayrıca WHO 40 ve üzeri yaşlarda olan insanların kan serumunda bulunan kolesterolün %10'luk bir azalmanın kalp hastalığı oluşma ihtimalini %50 oranında azaltabileceğini bildirmiştir [110]. Bu nedenle kan serumundaki kolesterol seviyesinin düşürülmesi hastalıkların önlenmesi bakımından büyük önem taşımaktadır. İlaç tedavisi, diyet düzenlemesi ve mevcut yaşam tarzında alınan önlemler kan kolesterol seviyelerini düşürmede etkili ama yetersiz kalmaktadır [111, 112]. Bunun üzerine son yıllarda, kandaki yüksek kolesterol seviyelerinin düşürülmesinde yeni yaklaşımlar söz konusu olmuş ve probiyotik bakterilerin kullanımına yönelmiştir. Konu üzerinde birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışma yapılmış ve özellikle belirli *Lactobacillus* türlerini içeren probiyotik ürünlerin kandaki yüksek kolesterol seviyelerini azalttığı bildirilmiştir [113]. Probiyotiklerin hipokolesterolemik etkileri üzerine yapılan çalışmalardan birinde, uygun suş(lar) ile fermente edilen süt ürünlerinin, kan dolaşımındaki kolesterol seviyesinde azalmaya neden olabileceği sonucuna varılmıştır [114]. Laktobasillerin önemli bir metaboliti olan EPS'lerin özellikle kolesterol düşürücü potansiyelleri araştırılmıştır [112, 115, 116].

Nakajima ve ark. [117]'nin yaptıkları bir çalışmada EPS üretimi olan ve olmayan iki *L. lactis* subsp. *cremoris* suşunun kolesterolü bağlama yetenekleri araştırılmıştır. EPS üretebilen suşun, üretmeyen suşa kıyasla daha fazla kolesterolü bağlayabildiği sonucuna varılmış, bu durum polisakaritlerin diyet lifi etkisi göstermesi ile ilişkilendirilmiş ve fazla kolesterolün üretilmiş EPS'ye bağlanarak dışkı yolu ile atıldığı düşünülmüştür. Dilna ve ark. [17]'nin yaptıkları çalışmada çürümüş Jack meyvesinden izole edilmiş *L. plantarum* RJF4 tarafından üretilen, glukoz ve mannoz birimlerinden oluşan bir HePS EPS'nin kolesterol seviyesini düşürebilme yeteneğini incelemişlerdir. Yapılan analizler sonucunda *L. plantarum* RJF4' den elde edilen EPS ilavesiyle serum kolesterol seviyesinin %42.24 oranında azaltılabildiği ve bu azalmanın adsorpsiyon yoluyla gerçekleştirildiği vurgulanmıştır. Aynı çalışmada dekstranlardan oluşan EPS'nin kullanılması halinde mevcut kolesterol fazlalığının giderilemediği bildirilmiştir. Sasikumar ve ark. [118]'in yaptığı çalışmada Jack meyvesinden izole edilmiş *L. plantarum* BR2 suşu tarafından üretilen EPS'nin kolesterol düşürme yeteneği incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre; EPS ilavesi ile serum kolesterol seviyesinde %47.5 oranında azalma olduğu belirlenmiştir. Ancak EPS'nin kolesterol düşürme mekanizmasının tam olarak açıklanamadığı çalışmada, bazı EPS üreten probiyotik suşların serbest safra asitlerini bağlayarak vücuttan atılımı arttırabileceği ve söz konusu serbest safra tuzları vücuttan atıldığı için de karaciğer tarafından yeni safra asitleri sentezine yol açarak kandaki kolesterol seviyesini düşürdüğü düşünülmüştür. Böylece EPS'nin gıdalara ilave edilmesi ile kandaki kolesterol seviyesinin bir dereceye kadar

düşürülmesine yardımcı olabileceği sonucuna ulaşmıştır.

Yapılan birçok çalışmada genel olarak EPS'nin serum kolesterolü düşürücü yeteneğinin vücuttaki mekanizması hakkında kesin olarak bilgi verilememiş, çeşitli olası mekanizmalar önerilmiştir. Bunlar EPS'nin kolesterol düşürücü özelliğinin, EPS tarafından kolesterol adsorpsiyonundan kaynaklanabileceği [17, 76] veya safra tuzunu serbest asitlere parçalayarak bağırsak kanalında çözünürlük ve emilim düzeylerini artırmak suretiyle intestinal sistemden daha hızlı ve kolay uzaklaştırılmasını sağlayabilecekleri düşünülmüştür. EPS'nin serbest safra asitlerini veya kolesterolü bağlayarak vücuttan uzaklaştırılmasına yardımcı olduğu ve böylece serbest safra tuzlarının vücuttan atılması ile mevcut kolesterolden yeni safra asitlerinin sentezinin kandaki kolesterol konsantrasyonunu düşürebileceği önerilen mekanizmalar arasındadır [118-120].

EPS'lerin Diyabet Üzerine Etkisi

Diabetes mellitus (DM), insan vücudunda insülin yokluğu, eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbohidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden, tüm dünyada görülme sıklığı gittikçe artan kronik bir metabolizma hastalığıdır. Kan şekeri seviyesinin yönetimi, bu hastalığın tedavisinde belirleyici özelliştir. Biguanidler, insülin sekretagogları ve α -glukozidaz inhibitörleri gibi oral hipoglisemik ilaçların kullanılmasıyla söz konusu hastalık kontrol altına alınabilmektedir [121-123].

Alfa-Glukozidaz İnhibitör Aktiviteleri

Alfa-glukozidaz enzimler (glukoamilaz, sükras, maltaz, dekstrinaz ve izomaltaz) kompleks karbohidratların parçalanmasından sorumlu temel enzimler olup ince bağırsağın fırçamsı yüzeyinde bulunurlar. Kompleks karbohidratlar ince bağırsakta amilaz enzimi aktivitesi ile oligosakkaritlere ayrışır, sonrasında oligo ve disakkaritler de monosakkaritlere ayrıştırılırlar. Monosakkaritler de bağırsak duvarından kolayca emilip kana geçerler. Normalde karbohidratlar primer olarak hızlı bir şekilde distal duodenum ve proksimal jejunumdan absorbe olurlar. Alfa glukozidaz inhibitörleri, yarışmacı olarak tersinir bir şekilde enzime bağlanarak, karbohidrat absorpsiyonu ve emilimini geciktirir ve gastrointestinal yol boyunca ilerlemesini sağlar. Enzim inhibisyonunun net sonucu karbohidratların emilimindeki gecikmedir. Alfa glukozidaz inhibitörleri glukozun emilimini etkilemez, ancak emilme yerini gastrointestinal sistemde daha distale kaydırır. Bu gecikme malabsorpsiyona neden olmaz, aksine β hücrelerine insülin salınımını arttırması için zaman kazandırarak hem tip 1 hem de tip 2 DM'de tokluk aşamada plazma glukozunda azalmaya neden [122, 124-126]. Tokluk hiperglisemi düzeylerini düşürmenin etkili yolu, gastrointestinal glukoz emiliminde α -glukozidaz

inhibitörleri tarafından karbohidrat sindirim enzimlerinin inhibisyonunu geciktirerek olabileceği öngörülmüştür. Bu sebepten çeşitli sentetik α -glukozidaz inhibitörleri, mevcut sentetik ilaçlara göre daha fazla etki ve daha az yan etki ile alternatif bir ilaç olarak kullanılabileceğinden bitki ekstraktları ve laktik asit bakterilerini içeren gıdaların α -glukozidaz inhibitörleri üzerinde etkilerini belirlemek için artan sayıda araştırma yapılmıştır [127, 128, 129]. Yapılan araştırmalar sonucunda, bazı çalışmalarda α -glukozidaz inhibitör aktivitesinin, LAB'ler tarafından üretilen EPS'lerden kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür [118, 130, 131].

Ramchandran ve Shah [130] tarafından yapılan çalışmada, EPS üreten bir kültürün, belirli bir seviyede inülin (%3) varlığında EPS olmayan bir üretim kültürüne karşı α -glukozidaz inhibitör aktivitelerini incelemiştir. Alfa-glukozidaz inhibitör aktivitesi EPS içeren yoğurtta daha belirgin olduğu sonucuna ulaşmışlardır. EPS'lerin tam olarak etki mekanizmaları bilinemediğinden mekanizmanın enzimin aktif yerine bağlanması için substrat ile rekabet ettiğini ve böylece oligosakkaritlerin disakkaritlere parçalanmasını önlediği düşünülmüştür.

Zhao ve ark [132] tarafından in vivo olarak yürütülen çalışmada deney hayvanları 5 gruba ayrılmıştır. Kontrol grup (NG) fareler normal diyet ile beslenirken diğer gruplara %40'ı yüksek yağlı besinlerden oluşacak şekilde diyet müdahalesi yapılmıştır. 4 hafta boyunca *L. paracasei* JY062 grubu (JY062) 0.2 mL *L. paracasei* JY06; EPS grubu 0.2 mL EPS solüsyonu; EPP grubu da EPS - *L. paracasei* JY062 (0.2 mL) ayrıca takviye edilirken, NG ve diabetik grup (DG) farelere 0.2 mL yağsız süt verilmiştir ve kan şekeri seviyeleri 4.hafta sonunda kaydedilmiştir. Dört haftanın sonunda DG, JY062, EPP ve EPS grubu farelere intraperitoneal olarak streptozosin (STZ) (30 mg/kg vücut ağırlığı) enjekte edilirken NG grubundaki farelere eşit miktarlarda sitrik asit tamponu verilmiştir ve tüm deney gruplarının açlık kan şekeri seviyeleri 12.haftaya kadar kaydedilmiştir. İlk 4 haftalık beslenme farklılığında JY062, EPP ve EPS gruplarını açlık kan şekeri seviyesi DG grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğu tespit edilmiştir. 5.haftada STZ enjeksiyon edilen tüm gruplarda açlık kan şekeri yüksek olarak ölçülürken 13.27 mmol/L ile en yüksek DG 'de saptanmıştır. 6-12. hafta ölçümlerinde DG'un açlık kan seviyesi artışı gözlemlenirken JY062, EPP ve EPS grubu farelerde bu değer azalmıştır. Ayrıca en yüksek AUC, HbA1c ve LPS seviyeleri DG 'de saptanmıştır. Serum TG, TC, FFA, LDL-C ve insülin yine en yüksek DG'de ölçülürken JY062, EPP ve EPS gruplarında ciddi bir azalma olmuştur. HDL-C içeriği NG grubunda 6.44 mmol/L iken 3.55 mmol/L ile DG en düşük seviyeye düşmüştür. Diyet müdahale gruplarından en yüksek HDL-C değeri EPP grubunda (6.11 mmol/L) bulunmuştur ve bunu sırasıyla EPS (4.79 mmol/L) ve JY02 (4.00 mmol/L) izlemiştir. Bu sonuçlar, *L. paracasei* JY062 veya EPS'nin farelerde kan şekeri ve lipid metabolizmasını iyileştirebileceği

hipotezini destekler niteliktedir. Bununla beraber *L. paracasei* JY062 ve EPS kombinasyonun en iyi sonuçlara sahip olduğu bulunmuştur.

Alfa Amilaz İnhibisyonu

Alfa-amilaz, glikojen ve nişastanın hidrolizi aracılığıyla insan tokluk kan glukoz seviyesinin artmasında önemli bir role sahip enzimdir. Bu enzimin aktivitesinin inhibisyonu, tip II diyabetin kontrolünde etkili bir strateji olarak düşünülebilir [133]. Akarboz gibi sentetik antidiyabetik ilaçların sürekli kullanımı mide-bağırsak bozuklukları olan hastalar için uygun olmayan karın şişkinliğine, bağırsak bozulmasına ve ishale neden olur [133, 134]. Bu kapsamda Hashemi ve ark. [133] tarafından yapılan çalışma ile *L. plantarum* LS5 ve LU5 suşlarının EPS'lerinin farklı konsantrasyonlarda alfa-amilaz inhibisyonunu değerlendirilmiştir. 400'de ($\mu\text{g/ml}$) LS5-EPS ve LU5-EPS'nin inhibisyon aktiviteleri sırasıyla %34.43 ve 35.13 olarak saptanmıştır. Oysa ki Dilna ve ark. [17] *L. plantarum* RJF4'ün EPS'sinin 800'de ($\mu\text{g/ml}$) %40 a-amilaz inhibisyon aktivitesine sahip olduğu bildirilmiştir. Alfa-amilaz inhibitöründeki EPS mekanizması net şekilde açıklanmamıştır; ancak inhibisyon aktivitelerinin EPS'nin kaynağına, şeker bileşimine, moleküler ağırlığına ve kullanılan konsantrasyona bağlı olduğu sonucuna varılabilir [133].

EPS'nin Diğer Sağlık Etkileri

EPS'nin Yara İyileştirici Özelliği

Cilt dışardan vücuda girecek olan patojenlere karşı ilk bariyer görevini üstlenen ,termoregülatör işlev gören ve immünolojik süreçlere katılan önemli bir yapıdır [135]. Cildin mikrobiyotası sağlığını ve homeostasını korur [135]; ancak fiziksel ya da kimyasal yanıklar, bağ dokusu bozuklukları, diyabet gibi metabolik hastalıklar,iltihaplanma, ameliyat gibi yaralanmalarla bu homeostas değişir [135, 136]. Her ne kadar sağlıklı insanlarda yaraların iyileşme süreci birkaç günün alsada diyabet hastalarında olduğu gibi bazı yaraların iyileşmesi daha uzun sürer veya hiç iyileşmez. Bu hastalar ilaç kullanımı ile tedavi olabilirler. Mevcut yaraların çoğu için iyileştirici ilaçlar maliyetlidir ve çeşitli yan etkilere neden olur. Bu nedenle, güvenli, maliyet bakımından düşük ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilebilen etkili yara iyileştirme biyoaktif bileşiklerine sürekli bir talep vardır [135]. Yara iyileşmesinin majör fazları; inflamasyon, proliferasyon (granülasyon doku formasyonu) ve remodeling fazları olup bu fazların birbiri ile entegre sürelerde gerçekleştiği bilinmektedir [136]. Son yıllarda yapılan çalışmalar deniz bakterilerinden elde edilen EPS'nin kemik restorasyonuna, bağ dokularının çoğalmasına ve yara iyileşmesine yardımcı olan özellikler sergilediğini göstermektedir [137].

Trabelsi ve ark. tarafından 2017 yılında yapılan çalışmada *Lactobacillus* sp.Ca₆ tarafından üretilen α

(1→6) bağlı glukoz birimlerinden oluşan EPS'nin yara iyileştirici özelliği değerlendirilmiştir. Bu anlamda 2–3 aylık ve 190±9 g ağırlığındaki fareler intramolaküler eneksiyonla ketaminle total anesteziye maruz kalmış ve göğüs bölgelerinde 150–200 mm²lik bir yara alanı oluşturulmuştur. Deney hayvanları 4 gruba ayrılmıştır. İlk grupta yara tedavisi için herhangi bir madde kullanılmamıştır. Grup 2,3 ve 4 için ise sırasıyla; gliserol, Cytol Centella® ve gliserol ile hazırlanmış 15 mg/mL EPS-Ca₆ içeren krem kullanılmıştır. Yaranın oluşturulduğu gün 0.gün olarak kabul edilmiş ve grup 2, 3 ve 4 için krem iki günde bir ince tabaka halinde tedavi uygulanmıştır. Pansuman aralıkları boyunca yaralar rengi, iltihaplanması ve yeniden epitelizasyonu açısından takip edilmiştir. Tedavinin ilk 7 günlük kısmında EPS ile pansuman yapılan yaraların diğer metotlarla tedavi edilen yaralara göre daha temiz olduğu gözlemlenmiş, şişme ve kızarıklık gibi inflamasyonlar tespit edilmemiştir. Deneyin 7. gününde hem Grup 3 hem de Grup 4'ün kabuk dokusu düşmüştür ve yaralar sağlıklı, temiz ve pembemsi bir renk almışken diğer iki grup için 8.günden sonra bile kabuklanma devam etmiştir. 14 günlük tedavinin sonunda grup 3 ve 4 teki yaraların tamamen kapandığı grup 1 ve 2'nin ise hala açık yara halinde olduğu görülmüştür. EPS-Ca₆ ile tedavi edilen farelerde yara kapanma yüzdesi 9. günde %89.4, 13. günde %97.91 olarak kaydedilmiştir. Benzer şekilde epitel rejenerasyon 1. ve 2. gruplarda grup 3 ve 4 e göre daha az organize olduğu ve henüz tamamlanmadığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, EPS-Ca₆'nın biyoyumluluğunun, yara iyileşmesi için gerekli büyüme faktörlerini üretmek için yara bölgesindeki çevreleyen sağlıklı hücreleri uyurabileceğini yara kapanmasını hızlandırabileceğini göstermiş olup dermal yaraların iyileşmesi için terapötik bir ajan olarak uygulanabileceğini göstermiştir [138]. Yapılan bir diğer çalışmada insan fibroblast hücreleri mikro plaka kuyucuğunda 3×10^5 kob/kuyu yoğunluğunda olacak şekilde 6 kuyucukta bir gece boyunca 37°C'de ve %5.0 CO₂'de %5.0 FBS-DMEM ortamında inkübe edilmiştir. Ertesi gün, birleşik tek tabakaya yatay çizikler eklenmiştir. Plaka PBS ile iyice yıkanmıştır, kontrol oyukları taze bir ortamla doldurulurken ve ikinci oyuklar *Lactiplantibacillus plantarum* E16 tarafından üretilmiş olan E16-EPS'sini içeren taze ortamla muamele edilmiştir ve 37°C'de 5.0% CO₂ varlığında inkübe edilmiştir. 0, 24 ve 48. saatlerde mikroskop altında görüntüleme yapılmıştır. 24 saat sonra, E16-EPS ile tedavi edilen hücreler kontrol grubundaki %41'e kıyasla %50 yara kapanması gösterirken, 48 saatte E16-EPS ile tedavi edilen hücreler kontrol grubundaki %60'a kıyasla %77 yara kapanması göstermiştir. Bu bulgular, E16-EPS'nin yara iyileşmesi ve hücre göçü biyoaktivitesine sahip olduğunu ve bu da onu çeşitli terapötik ve farmakolojik uygulamalar için uygun hale getirdiğini göstermektedir [135].

Antimikrobiyal Etki

Son yıllarda artan antimikrobiyal direnç çok ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir ve yeni antimikrobiyal ilaçlara olan talebi arttırmıştır. LAB'den türetilen EPS'lerin *in vitro* olarak gram pozitif ve gram negatif patojenlere veya gastrointestinal sistemdeki patojenik bakterilere karşı antagonistik etkiler gösterebileceğini birçok araştırmacı tarafından ortaya konulmuştur [3,139]. Örneğin; *Salmonella enterica* ATCC 43972 ve *Micrococcus luteus*, *Lactobacillus* sp.'den izole edilen EPS-Ca₆ tarafından etkili bir şekilde inhibe edilmiştir [138]. *Lactobacillus gasserii* tarafından üretilen HePS, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* ve *Staphylococcus aureus* gibi çeşitli gıda kaynaklı patojenlere karşı *in vitro* antibakteriyel aktivite gösterdiği tespit edilmiştir [140].

Noda ve ark. [141] armuttan izole edilen bir laktik asit bakteri suşunun, (*Lactobacillus plantarum* SN35N), negatif yüklü asidik ekzopolisakkarit (EPS) ürettiğini tespit etmiştir. Bu suştan elde edilen asidik EPS'nin bir norovirüs modeli olarak tanınan influenza virüsüne (*Alphainfluenzavirus Influenza A* virüsü) ve feline calicivirus'e (*Vesivirus Feline calicivirus*) karşı engelleyici bir etki gösterdiği bulunmuştur. Alvarez ve ark. [142] tarafından *L.plantarum* A6'dan izole edilen EPS yenilebilir ambalaj yaklaşımıyla çeri domates kaplanmasında kullanılmıştır. *Fusarium* sp., *Aspergillus niger* ve *Rhizopus stolonifer*'e karşı incelenmiştir. Çalışma bu EPS'nin *Fusarium* sp. ve *Rhizopus stolonifer*'e karşı antifungal ajan olarak kullanabileceğini gösterilmiştir.

EPS'lerin *in vivo* antimikrobiyal aktivitesi probiyotiklerin gastrointestinal sistem yüzeyini kolonize etmesine yardımcı olan prebiyotik etkisi ve böylece konakçıda patojenik bakterilerin rekabetçi inhibisyonunu arttırması ile açıklanabilir [139, 141].

Antiülser Etkisi

Ülser, mide ya da onikiparmak bağırsağının (duodenum), sindirim sıvıları ve mide asidi gibi tahriş edici vücut sıvıları tarafından tahrip edilmesi ve doku kaybı meydana gelmesidir. Mide ülserlerine esas olarak *Helicobacter pylori* enfeksiyonları ve nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAID'ler) uzun süreli kullanımı sonucu oluşur. Bu faktörler mide epitel hücreleri üzerinde toksik etkilere, mukozal kan akışında azalmaya, lökositlerin vasküler endoteliuma yapışmasına ve proinflatuar sitokinlerin ekspresyonu ile inflamatuvar sürecin amplifikasyonuna neden olabilir [143].

EPS üreticisi bakteri içeren gıdaların GI ülser durumundaki olumlu etkileri sınırlı çalışmalarda incelenmiştir. Örneğin *in vivo* bir çalışmada, EPS üreten *Streptococcus thermophilus* CRL 1190 FM ile fermente

sütle önleyici olarak tedavi edilen farelerde, Asetil-salisilik asit (ASA) uygulamasından sonra gastrit gelişmediği gözlemlenmiştir (144). Ayrıca çalışmada EPS'nin mide mukozasına yapışabilme özelliği olduğunu öne sürmüşlerdir [143, 144]. Benzer bir çalışmada, *S. thermophilus* CRL1190 ve metabolitlerinin, inflamatuvar yanıtı düzenlediğini, ayrıca *H. pylori*'nin tutunmasını engellediğini ve sonuç olarak gastro-koruyucu etkisini ortaya koymuştur [145].

SONUÇ

Bulduğumuz yüzyılda LAB'leri üretmiş oldukları metabolitlerle tüketicilerin daha doğal ve daha faydalı ürün yönündeki isteğini karşılayabilen bakterilerdir. Hücre dışına sentezledikleri EPS'leri, LAB için mikrobiyal florada karşılaşabilecekleri olumsuz koşullara karşı direnç göstermesini sağlayan organik polimer olarak karşımıza çıkmıştır. Araştırmacılar ilk etapta endüstriyel alandaki önemi nedeniyle EPS'lerin izolasyonu, saflaştırılması ve karakterizasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Günümüzde EPS'ye olan araştırma ilgisi, sağlık yararları nedeniyle de artmaktadır ve birçok çalışmada prebiyotik, anti-tümör, anti-oksidan ve kolesterol düzenleyici vb. etkileri kanıtlanmıştır. Bu derleme okuyucularına laktik asit bakterileri EPS'lerinin sağlığını üzerine terapötik etkilerini inceleyen araştırmaları sunmuştur. Nitekim bu çalışmalar doğrultusunda EPS'nin tüm potansiyelini ortaya çıkarmak için *in vivo* ve *in vitro* çalışmaların arttırılması gerektiği görüşü savunulmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] Zapašnik, A., Sokołowska, B., Bryła, M. (2022). Role of lactic acid bacteria in food preservation and safety. *Foods*, 11(9), 1283.
- [2] Mathur, H., Beresford, T.P., Cotter, P.D. (2020). Health benefits of lactic acid bacteria (LAB) fermentates. *Nutrients*, 12(6), 1679.
- [3] Prete, R., Alam, M.K., Perpetuini, G., Perla, C., Pittia, P., Corsetti, A. (2021). Lactic acid bacteria exopolysaccharides producers: A sustainable tool for functional foods. *Foods*, 10(7), 1653.
- [4] Tiwari, S., Kavitate, D., Devi, P.B., Shetty, P.H. (2021). Bacterial exopolysaccharides for improvement of technological, functional and rheological properties of yoghurt. *International Journal of Biological Macromolecules*, 183, 1585-1595.
- [5] Daba, G.M., Elnahas, M.O., Elkhateeb, W. A. (2021). Contributions of exopolysaccharides from lactic acid bacteria as biotechnological tools in food, pharmaceutical, and medical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 173, 79-89.
- [6] Lynch, K.M., Zannini, E., Coffey, A., Arendt, E.K. (2018). Lactic acid bacteria exopolysaccharides in foods and beverages: Isolation, properties,

- characterization, and health benefits. *Annual Review of Food Science and Technology*, 9, 155-176.
- [7] Zhou, Y., Cui, Y., Qu, X. (2019). Exopolysaccharides of lactic acid bacteria: Structure, bioactivity and associations: A review. *Carbohydrate polymers*, 207, 317-332.
- [8] Sørensen, H. M., Rochfort, K.D., Maye, S., MacLeod, G., Brabazon, D., Loscher, C., Freeland, B. (2022). Exopolysaccharides of lactic acid bacteria: Production, purification and health benefits towards functional food. *Nutrients*, 14(14), 2938.
- [9] Casillo, A., Lanzetta, R., Parrilli, M., Corsaro, M.M. (2018). Exopolysaccharides from marine and marine extremophilic bacteria: Structures, properties, ecological roles and applications. *Marine Drugs*, 16(2), 69.
- [10] Ates, O. (2015). Systems biology of microbial exopolysaccharides production. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 3, 200.
- [11] Sutherland, I.W. (2007). Bacterial exopolysaccharides. In: Kamerling JP, Editor. *Comprehensive Glycoscience*. Oxford: Elsevier, 521–57.
- [12] Badel, S., Bernardi, T., Michaud, P. (2011). New perspectives for *Lactobacilli* exopolysaccharides. *Biotechnology Advances*, 29(1), 54-66.
- [13] Zeidan, A.A., Poulsen, V.K., Janzen, T., Buldo, P., Derkx, P.M., Øregaard, G., Neves, A.R. (2017). Polysaccharide production by lactic acid bacteria: From genes to industrial applications. *FEMS Microbiology Reviews*, 41(Supp_1), S168-S200.
- [14] Sutherland, I.W. (2001). Microbial polysaccharides from gram-negative bacteria. *International Dairy Journal*, 11(9), 663-674.
- [15] Welman, A.D., Maddox, I.S. (2003). Exopolysaccharides from lactic acid bacteria: Perspectives and Challenges. *Trends In Biotechnology*, 21(6), 269-274.
- [16] Ismail, B., Nampoothiri, K.M. (2010). Production, purification and structural characterization of an exopolysaccharide produced by a probiotic *Lactobacillus plantarum* MTCC 9510. *Archives of Microbiology*, 192(12), 1049-1057.
- [17] Dilna, S.V., Surya, H., Aswathy, R.G., Varsha, K.K., Sakthikumar, D.N., Pandey, A., Nampoothiri, K.M. (2015). Characterization of an exopolysaccharide with potential health-benefit properties from a probiotic *Lactobacillus plantarum* RJF4. *LWT-Food Science and Technology*, 64(2), 1179-1186.
- [18] Jurášková, D., Ribeiro, S.C., Silva, C.C. (2022). Exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria: From biosynthesis to health-promoting properties. *Foods*, 11(2), 156.
- [19] Dertli, E., Mercan, E., Arıcı, M., Yılmaz, M.T., Sağdıç, O. (2016). Characterisation of lactic acid bacteria from Turkish sourdough and determination of their exopolysaccharide (EPS) production characteristics. *LWT-Food Science And Technology*, 71, 116-124.
- [20] Kanmani, P., Albarracin, L., Kobayashi, H., Lida, H., Komatsu, R., Kober, A.H., Ohtsubo, W.I., Suda, Y., Aso, H., Makino, S., Kano, H., Saito, T., Villena, J., Kitazawa, H. (2018). Exopolysaccharides from *Lactobacillus delbrueckii* OLL1073R-1 modulate innate antiviral immune response in porcine intestinal epithelial cells. *Molecular Immunology*, 93, 253-265.
- [21] Nachtigall, C., Vogel, C., Rohm, H., Jaros, D. (2020). How capsular exopolysaccharides affect cell surface properties of lactic acid bacteria. *Microorganisms*, 8(12), 1904.
- [22] Yang, Z., Li, S., Zhang, X., Zeng, X., Li, D., Zhao, Y., Zhang, J. (2010). Capsular and slime-polysaccharide production by *Lactobacillus rhamnosus* JAAS8 isolated from Chinese sauerkraut: potential application in fermented milk products. *Journal of Bioscience And Bioengineering*, 110(1), 53-57.
- [23] Freitas, F., Alves, V.D., Reis, M.A., Crespo, J.G., Coelho, I.M. (2014). Microbial polysaccharide-based membranes: Current and future applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 131(6), 40047.
- [24] Harutoshi, T. (2013). Exopolysaccharides of lactic acid bacteria for food and colon health applications. In *Lactic acid bacteria-R & D for food, health and livestock purposes*. IntechOpen.
- [25] Karaca, H., Dinçer, E., Kıvanç, M. (2010). Metabolik mühendisliğinde laktik asit bakterileri. *Akademik Gıda*, 8(1), 32-38.
- [26] Kajala, I., Shi, Q., Nyssölä, A., Maina, N.H., Hou, Y., Katina, K., Tenkanen, M., Juvonen, R. (2015). Cloning and characterization of a *Weissella confusa* dextransucrase and its application in high fibre baking. *Plos One*, 10(1), E0116418.
- [27] Ahmad, N.H., Mustafa, S., Che Man, Y.B. (2015). Microbial polysaccharides and their modification approaches: A review. *International Journal Of Food Properties*, 18(2), 332-347.
- [28] Delvart, A., Moreau, C., Cathala, B. (2022). Dextrans and dextran derivatives as polyelectrolytes in layer-by-layer processing materials—A review. *Carbohydrate Polymers*, 119700.
- [29] Patel, A., Prajapati, J.B., Holst, O., Ljungh, A. (2014). Determining probiotic potential of exopolysaccharide producing lactic acid bacteria isolated from vegetables and traditional Indian fermented food products. *Food Bioscience*, 5, 27-33.
- [30] Ryan, P.M., Ross, R.P., Fitzgerald, G.F., Caplice, N.M., Stanton, C. (2015). Sugar-coated: exopolysaccharide producing lactic acid bacteria for food and human health applications. *Food & Function*, 6(3), 679-693.

- [31] Zannini, E., Waters, D.M., Coffey, A., Arendt, E.K. (2016). Production, properties, and industrial food application of lactic acid bacteria-derived exopolysaccharides. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(3), 1121-1135.
- [32] Kim, K., Lee, G., Thanh, H.D., Kim, J.H., Konkitt, M., Yoon, S., Park, M., Yang, S., Park, E., Kim, W. (2018). Exopolysaccharide from *Lactobacillus plantarum* LRCC5310 offers protection against rotavirus-induced diarrhea and regulates inflammatory response. *Journal Of Dairy Science*, 101(7), 5702-5712.
- [33] Abid, Y., Casillo, A., Gharsallah, H., Joulak, I., Lanzetta, R., Corsaro, M.M., Attia, H., Azabou, S. (2018). Production and structural characterization of exopolysaccharides from newly isolated probiotic lactic acid bacteria. *International Journal Of Biological Macromolecules*, 108, 719-728.
- [34] Bengoa, A.A., Llamas, M.G., Iraporda, C., Dueñas, M.T., Abraham, A.G., Garrote, G.L. (2018). Impact of growth temperature on exopolysaccharide production and probiotic properties of *Lactobacillus paracasei* strains isolated from kefir grains. *Food Microbiology*, 69, 212-218.
- [35] Tsuda, H., Miyamoto, T. (2010). Production of exopolysaccharide by *Lactobacillus plantarum* and the prebiotic activity of the exopolysaccharide. *Food Science and Technology Research*, 16(1), 87-92.
- [36] Saad, N., Delattre, C., Urdaci, M., Schmitter, J.M., Bressollier, P. (2013). An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *LWT-Food Science and Technology*, 50(1), 1-16.
- [37] Dal Bello, F., Walter, J., Hertel, C., Hammes, W.P. (2001). In vitro study of prebiotic properties of levan-type exopolysaccharides from *Lactobacilli* and non-digestible carbohydrates using denaturing gradient gel electrophoresis. *Systematic and Applied Microbiology*, 24(2), 232-237.
- [38] O'Connor, E.B., Barrett, E., Fitzgerald, G., Hill, C., Stanton, C., Ross, R.P. (2006). Production of vitamins, exopolysaccharides and bacteriocins by probiotic bacteria. in probiotic dairy products, A. Tamime (Ed.) 167-194.
- [39] Das, D., Baruah, R., Goyal, A. (2014). A food additive with prebiotic properties of an α -d-glucan from *Lactobacillus plantarum* DM5. *International Journal of Biological Macromolecules*, 69, 20-26.
- [40] Yılmaz-Ersan, L., Özcan, T., Akpınar-Bayazit, A., Delikanlı, B. (2016). Bifidojenik faktör olarak laktoz türevlerinin önemi. *Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 30(2), 79-90.
- [41] Hongpattarakere, T., Chertong, N., Wichienchot, S., Kolida, S., Rastall, R.A. (2012). In vitro prebiotic evaluation of exopolysaccharides produced by marine isolated lactic acid bacteria. *Carbohydrate Polymers*, 87(1), 846-852.
- [42] Caggianiello, G., Kleerebezem, M., Spano, G. (2016). Exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria: from health-promoting benefits to stress tolerance mechanisms. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(9), 3877-3886.
- [43] Gopal, P.K., Sullivan, P.A., Smart, J.B. (2001). Utilisation of galacto-oligosaccharides as selective substrates for growth by lactic acid bacteria including *Bifidobacterium lactis* DR10 and *Lactobacillus rhamnosus* DR20. *International Dairy Journal*, 11(1-2), 19-25.
- [44] Kaplan, H., Hutkins, R.W. (2003). Metabolism of fructooligosaccharides by *Lactobacillus paracasei* 1195. *Applied and Environmental Microbiology*, 69(4), 2217-2222.
- [45] Huebner, J., Wehling, R.L., Hutkins, R.W. (2007). Functional activity of commercial prebiotics. *International Dairy Journal*, 17(7), 770-775.
- [46] Kekkonen, R., Ahlroos, T., Suomalainen, T., Tynkkynen, S., Poussa, T., Nevala, R., Korpela, R. (2007). A combination of galacto-oligosaccharides and *Lactobacillus* GG increases *Bifidobacteria* to a greater extent than *Lactobacillus* GG on its own. *Milchwissenschaft*, 62(3), 326-330.
- [47] Lebeer, S., Verhoeven, T.L., Perea Vélez, M., Vanderleyden, J., De Keersmaecker, S.C. (2007). Impact of environmental and genetic factors on biofilm formation by the probiotic strain *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(21), 6768-6775.
- [48] Salazar, N., Ruas-Madiedo, P., Kolida, S., Collins, M., Rastall, R., Gibson, G., Clara, G. (2009). Exopolysaccharides produced by *Bifidobacterium longum* IPLA E44 and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* IPLA R1 modify the composition and metabolic activity of human faecal microbiota in pH-controlled batch cultures. *International Journal Of Food Microbiology*, 135(3), 260-267.
- [49] Fanning, S., Hall, L. J., Cronin, M., Zomer, A., Macsharry, J., Goulding, D., Motherway, M., O., Shanahan, F., Nally, K., Dougan, G. Van Sinderen, D. (2012). Bifidobacterial surface-exopolysaccharide facilitates commensal-host interaction through immune modulation and pathogen protection. *Proceedings of The National Academy of Sciences*, 109(6), 2108-2113.
- [50] Hidalgo-Cantabrana, C., López, P., Gueimonde, M., De Los Reyes-Gavilán, C.G., Suárez, A., Margolles, A., Ruas-Madiedo, P. (2012). Immune modulation capability of exopolysaccharides synthesised by lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 4(4), 227-237.
- [51] Yasuda, E., Serata, M., Sako, T. (2008). Suppressive effect on activation of macrophages by *Lactobacillus casei* strain shirota genes determining the synthesis of cell wall-associated polysaccharides. *Applied and Environmental Microbiology*, 74, 4746-4755.
- [52] Bleau, C. 1., Monges, A., Rashidan, K., Laverdure, J. P., Lacroix, M., Van Calsteren, M.R., Millette, M.,

- Savard, R., Lamontagne, L. (2010). Intermediate chains of exopolysaccharides from *Lactobacillus rhamnosus* RW-9595M increase IL-10 production by macrophages. *Journal of Applied Microbiology*, 108(2), 666-675.
- [53] Remus, D.M., Van Kranenburg, R., Van Swam, I.I., Taverne, N., Bongers, R.S., Wels, M., Wells, J., M., Bron, P., A., Kleerebezem, M. (2012). Impact of 4 *Lactobacillus plantarum* capsular polysaccharide clusters on surface glycan composition and host cell signaling. *Microbial Cell Factories*, 11(1), 1-10.
- [54] Zhou, X., Zhang, D., Qi, W., Hong, T., Xiong, T., Wu, T., Geng, F., Xie, M., Nie, S. (2021). Exopolysaccharides from *Lactobacillus plantarum* NCU116 facilitate intestinal homeostasis by modulating intestinal epithelial regeneration and microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(28), 7863-7873.
- [55] Chey, W.D., Kurlander, J., Eswaran, S. (2015). Irritable bowel syndrome: A clinical review. *Jama*, 313(9), 949-958.
- [56] Adriani, A., Ribaldone, D.G., Astegiano, M., Durazzo, M., Saracco, G.M., Pellicano, R. (2018). Irritable bowel syndrome: The clinical approach. *Panminerva Medica*, 60(4), 213-222.
- [57] Camilleri, M. (2018). Management options for irritable bowel syndrome. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 93, No. 12, Pp. 1858-1872). Elsevier.
- [58] Kaur, C., Kapoor, H.C. (2001). Antioxidants in fruits and vegetables-The millennium's health. *International Journal of Food Science & Technology*, 36(7), 703-725.
- [59] Xu, R., Shang, N., Li, P. (2011). In vitro and in vivo antioxidant activity of exopolysaccharide fractions from *Bifidobacterium animalis* RH. *Anaerobe*, 17(5), 226-231.
- [60] Karabulut, H., Gülay, M.Ş. (2016). Serbest radikaller. *Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute*, 4(1), 50-59.
- [61] Finkel, T., Holbrook, N.J. (2000). Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408(6809), 239-247.
- [62] Melov, S., Ravenscroft, J., Malik, S., Gill, M.S., Walker, D.W., Clayton, P.E., Wallace, D.E., Malfroy, B., Doctrow, S., R., Lithgow, G.J. (2000). Extension of life-span with superoxide dismutase/catalase mimetics. *Science*, 289(5484), 1567-1569.
- [63] Liu, C.F., Tseng, K.C., Chiang, S.S., Lee, B.H., Hsu, W.H., Pan, T.M. (2011). Immunomodulatory and antioxidant potential of *Lactobacillus* exopolysaccharides. *Journal of The Science of Food and Agriculture*, 91(12), 2284-2291.
- [64] Pan, D., Mei, X. (2010). Antioxidant activity of an exopolysaccharide purified from *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* 12. *Carbohydrate Polymers*, 80(3), 908-914.
- [65] Zhang, L., Liu, C., Li, D., Zhao, Y., Zhang, X., Zeng, X., Yang, Z., Li, S. (2013). Antioxidant activity of an exopolysaccharide isolated from *Lactobacillus plantarum* C88. *International Journal of Biological Macromolecules*, 54, 270-275.
- [66] Seo, B.J., Bajpai, V.K., Rather, I.A., Park, Y.H. (2015). Partially purified exopolysaccharide from *Lactobacillus plantarum* YML009 with total phenolic content, antioxidant and free radical scavenging efficacy. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 49(4), 282-292.
- [67] Ou, B., Huang, D., Hampsch-Woodill, M., Flanagan, J.A., Deemer, E.K. (2002). Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: A comparative study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(11), 3122-3128.
- [68] Koca, N., Karadeniz, F. (2003). Serbest radikal oluşum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 16, 32-37.
- [69] Karabulut, H., Gülay, M.Ş. (2016). Antioksidanlar. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 65-76.
- [70] Wang, C.L., Huang, T.H., Liang, T.W., Fang, C.Y., Wang, S.L. (2011). Production and characterization of exopolysaccharides and antioxidant from *Paenibacillus* sp. TKU023. *New Biotechnology*, 28(6), 559-565.
- [71] Sevim, D. (2011). Antioksidanlar ve Zeytinyağı. *Zeytin Bilimi*, 2(1), 43-47.
- [72] Valentão, P., Fernandes, E., Carvalho, F., Andrade, P.B., Seabra, R.M., Bastos, M.L. (2002). Antioxidative properties of cardoon (*Cynara cardunculus* L.) infusion against superoxide radical, hydroxyl radical, and hypochlorous acid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(17), 4989-4993.
- [73] Li, W., Ji, J., Chen, X., Jiang, M., Rui, X., Dong, M. (2014). Structural elucidation and antioxidant activities of exopolysaccharides from *Lactobacillus helveticus* MB2-1. *Carbohydrate Polymers*, 15(2), 351-359.
- [74] Xing, J., Wang, G., Zhang, Q., Liu, X., Gu, Z., Zhang, H., Chen, Y.Q., Chen, W. (2015). Determining antioxidant activities of *Lactobacilli* cell-free supernatants by cellular antioxidant assay: A comparison with traditional methods. *Plos One*, 10(3), E0119058.
- [75] Liu, C.F., Hu, C.L., Chiang, S.S., Tseng, K.C., Yu, R.C., Pan, T.M. (2009). Beneficial preventive effects of gastric mucosal lesion for soy- skim milk fermented by lactic acid bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(10), 4433-4438.
- [76] Wang, T., Jonsdottir, R., Ólafsdóttir, G. (2009). Total phenolic compounds, radical scavenging and

- metal chelation of extracts from Icelandic seaweeds. *Food Chemistry*, 116(1), 240-248.
- [77] Lin, C., Wang, C., Chang, S., Inbaraj, B.S., Chen, B. (2009). Antioxidative activity of polysaccharide fractions isolated from *Lycium barbarum* Linnaeus. *International Journal of Biological Macromolecules*, 45(2), 146–151.
- [78] Zhang, Z., Liu, Z., Tao, X., Wei, H. (2016). Characterization and sulfated modification of an exopolysaccharide from *Lactobacillus plantarum* ZDY2013 and its biological activities. *Carbohydrate Polymers*, 153, 25–33.
- [79] Adesulu-Dahunsi, A.T., Sanni, A.I., Jeyaram, K. (2018). Production, characterization and in vitro antioxidant activities of exopolysaccharide from *Weissella cibaria* GA44. *LWT*, 87, 432-442.
- [80] Sirin, S., Aslim, B. (2020). Characterization of lactic acid bacteria derived exopolysaccharides for use as a defined neuroprotective agent against amyloid beta1–42-induced apoptosis in SH-SY5Y cells. *Scientific Reports*, 10(1), 1-18.
- [81] Min, W.H., Fang, X.B., Wu, T., Fang, L., Liu, C.L., Wang, J. (2019). Characterization and antioxidant activity of an acidic exopolysaccharide from *Lactobacillus plantarum* JLAU103. *Journal of bioscience and bioengineering*, 127(6), 758-766.
- [82] Milardović, S., Iveković, D., Grabarić, B.S. (2006). A novel amperometric method for antioxidant activity determination using DPPH free radical. *Bioelectrochemistry*, 68(2), 175-180.
- [83] Liu, C., Wang, C., Xu, Z., Wang, Y. (2007). Isolation, chemical characterization and antioxidant activities of two polysaccharide from the gel and the skin of *Aloe barbadensis* Miller irrigated with sea water. *Process Biochemistry*, 42(6), 961–970.
- [84] Peng, X., Xiong, Y.L., Kong, B. (2009). Antioxidant activity of peptide fractions from whey protein hydrolysates as measured by electron spin resonance. *Food Chemistry*, 113(1), 196-201.
- [85] Huang, S.Q., Ding, S., Fan, L. (2012). Antioxidant activities of five polysaccharides from *Inonotus obliquus*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 50(5), 1183-1187.
- [86] Özcan, O., Erdal, H., Çakırca, G., Yönden, Z. (2015). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, 6(3), 331-336.
- [87] Xu, X., Qiao, Y., Peng, Q., Shi, B., Dia, V. P. (2022). Antioxidant and immunomodulatory properties of partially purified exopolysaccharide from *Lactobacillus casei* isolated from Chinese Northeast Sauerkraut. *Immunological Investigations*, 51(4), 748-765.
- [88] Adesulu-Dahunsi, A.T., Sanni, A.I., Jeyaram, K. (2018). Production, characterization and in vitro antioxidant activities of exopolysaccharide from *Weissella cibaria* GA44. *LWT*, 87, 432-442.
- [89] Li, S., Shah, N.P. (2014). Antioxidant and antibacterial activities of sulfated polysaccharides from *Pleurotus eryngii* and *Streptococcus thermophilus* ASCC1275. *Food Chemistry*, 165, 262–270.
- [90] Jiang, B., Wang, L., Zhu, M., Wu, S., Wang, X., Li, D., Liu, C., Feng, Z., Tian, B. (2021). Separation, structural characteristics and biological activity of lactic acid bacteria exopolysaccharides separated by aqueous two-phase system. *LWT*, 147, 111617.
- [91] Huang, D., Ou, B., Prior, R.L. (2005). The chemistry behind antioxidant capacity assays. *Journal of Agricultural And Food Chemistry*, 53(6), 1841-1856.
- [92] Xu, R., Shang, N., Li, P. (2011). In vitro and in vivo antioxidant activity of exopolysaccharide fractions from *Bifidobacterium animalis* RH. *European Food Research and Technology*, 232, 231-241 17(5), 226-231.
- [93] Kim, D.Y., Shin, W.S. (2015). Unique characteristics of self-assembly of bovine serum albumin and fucoidan, an anionic sulfated polysaccharide, under various aqueous environments. *Food Hydrocolloids*, 44, 471-477.
- [94] Li, W., Tang, W., Ji, J., Xia, X., Rui, X., Chen, X., Jiang, M., Zhou, J., Dong, M. (2015). Characterization of a novel polysaccharide with anti-colon cancer activity from *Lactobacillus helveticus* MB2-1. *Carbohydrate Research*, 411, 6-14.
- [95] Karunanithi, S., Levi, L. (2018). High-fat diet and colorectal cancer: Myths and facts. *Future Oncology*, 14(6), 493-495.
- [96] El-Deeb, N.M., Yassin, A.M., Al-Madboly, L.A., El-Hawiet, A. (2018). A novel purified *Lactobacillus acidophilus* 20079 exopolysaccharide, La-Eps-20079, molecularly regulates both apoptotic and Nf-Kb inflammatory pathways in human colon cancer. *Microbial Cell Factories*, 17(1), 1-15.
- [97] Wu, J., Zhang, Y., Ye, L., Wang, C. (2021). The anti-cancer effects and mechanisms of lactic acid bacteria exopolysaccharides in vitro: A review. *Carbohydrate polymers*, 253, 117308.
- [98] Pavlopoulou, A., Spandidos, D.A., Michalopoulos, I. (2015). Human cancer databases. *Oncology Reports*, 33(1), 3-18.
- [99] Anonim. (2016). Kanser Nedir? Türk Tıbbi Onkoloji Derneği. <https://www.kanser.org/saglik/toplum/sayfa/kanser-nedir>
- [100] Wang, K., Li, W., Rui, X., Chen, X., Jiang, M., Dong, M. (2014). Characterization of a novel exopolysaccharide with antitumor activity from *Lactobacillus plantarum* 70810. *International Journal of Biological Macromolecules*, 63, 133–139.
- [101] Zhao, Q., Xie, B., Yan, J., Zhao, F., Xiao, J., Yao, L., Zhao, B., Huang, Y. (2012). In vitro antioxidant and antitumor activities of polysaccharides extracted from *Asparagus officinalis*. *Carbohydrate Polymers*, 87(1), 392-396.

- [102]Gunnarsson, H., Ekholm, A., Olsson, L.I. (2013). Emergency presentation and socioeconomic status in colon cancer. *Ejso*, 39, 831-836.
- [103]Jiang, X., Zhang, Z., Chen, Y., Cui, Z., Shi, L. (2014). Structural elucidation and *in vitro* antitumor activity of a novel oligosaccharide from *Bombyx batryticatus*. *Carbohydrate Polymers*, 103, 434-441.
- [104]Choi, S.S., Kim, Y., Han, K.S., You, S., Oh, S., Kim, S.H. (2006). Effects of *Lactobacillus* strains on cancer cell proliferation and oxidative stress *in vitro*. *Letters in Applied Microbiology*, 42(5), 452-458.
- [105]Ewaschuk, J.B., Walker, J.W., Diaz, H., Madsen, K.L. (2006). Bioproduction of conjugated linoleic acid by probiotic bacteria occurs *in vitro* and *in vivo* in mice. *The Journal of Nutrition*, 136(6), 1483-1487.
- [106]Haghshenas, B., Nami, Y., Haghshenas, M., Abdullah, N., Rosli, R., Radiah, D., Yari Khosroushahi, A. (2015). Bioactivity characterization of *Lactobacillus* strains isolated from dairy products. *Microbiologypopen*, 4(5), 803-813.
- [107]Rajoka, M.S.R., Jin, M., Haobin, Z., Li, Q., Shao, D., Jiang, C., Huang, Q., Yang, H., Shi, J., Hussain, N. (2018). Functional characterization and biotechnological potential of exopolysaccharide produced by *Lactobacillus rhamnosus* strains isolated from human breast milk. *Lwt*, 89, 638-647.
- [108]Vinderola, G., Perdigón, G., Duarte, J., Farnworth, E., Matar, C. (2006). Effects of the oral administration of the exopolysaccharide produced by *Lactobacillus kefirifaciens* on the gut mucosal immunity. *Cytokine*, 36(5-6), 254-260.
- [109]Patten, D.A., Leivers, S., Chadha, M.J., Maqsood, M., Humphreys, P.N., Laws, A.P., Collett, A. (2014). The structure and immunomodulatory activity on intestinal epithelial cells of the epps isolated from *Lactobacillus helveticus* sp. *rosyjski* and *Lactobacillus acidophilus* sp. 5e2. *Carbohydrate Research*, 384, 119-127.
- [110]Who. (2017). Cardiovascular diseases (Cvds). [http://www.who.int/en/newsroom/factsheets/detail/Cardiovascular-Diseases-\(Cvds\)](http://www.who.int/en/newsroom/factsheets/detail/Cardiovascular-Diseases-(Cvds)), (Ağustos 2018).
- [111]Ahire, J.J., Bhat, A.A., Thakare, J.M., Pawar, P.B., Zope, D.G., Jain, R.M., Chaudhari, B.L. (2012). Cholesterol assimilation and biotransformation by *Lactobacillus helveticus*. *Biotechnology Letters*, 34(1), 103-107.
- [112]Tsai, C.C., Lin, P.P., Hsieh, Y.M., Zhang, Z.Y., Wu, H.C., Huang, C.C. (2014). Cholesterol-lowering potentials of lactic acid bacteria based on bile-salt hydrolase activity and effect of potent strains on cholesterol metabolism *in vitro* and *in vivo*. *The Scientific World Journal*, 690752.
- [113]Alp, D., Ertürkmen, P. (2017). Probiyotik olarak kullanılan *Lactobacillus* spp. suşlarının kolesterol düşürücü etkileri ve olası mekanizmalar. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 8(1), 108-113.
- [114]Pereira, D.I., Gibson, G.R. (2002). Effects of consumption of probiotics and prebiotics on serum lipid levels in humans. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 37(4), 259-281.
- [115]Ruas-Madiedo, P., Salazar, N., De Los Reyes-Gavilan, C.G. (2009). Biosynthesis and chemical composition of exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria. *bacterial polysaccharides: Current Innovations and Future Trends*, 279-310.
- [116]Lynch, K.M., Zannini, E., Coffey, A., Arendt, E.K. (2018). Lactic acid bacteria exopolysaccharides in foods and beverages: Isolation, properties, characterization, and health benefits. *Annual Review of Food Science and Technology*, 9, 155-176.
- [117]Nakajima, H., Suzuki, Y., Hirota, T. (1992). Cholesterol lowering activity of ropy fermented milk. *Journal of Food Science*, 57(6), 1327-1329.
- [118]Sasikumar, K., Vaikkath, D.K., Devendra, L., Nampoothiri, K.M. (2017). An exopolysaccharide (eps) from a *Lactobacillus plantarum* Br2 with potential benefits for making functional foods. *Bioresource Technology*, 241, 1152-1156.
- [119]Welman, A.D. (2009). Exploitation of exopolysaccharides from lactic acid bacteria: Nutritional and functional benefits. *Bacterial Polysaccharides: Current Innovations and Future Trends*, 331-344.
- [120]Bhat, B., Bajaj, B.K. (2018). Hypocholesterolemic and bioactive potential of exopolysaccharide from a probiotic *Enterococcus faecium* K1 isolated from Kalarei. *Bioresource Technology*, 254, 264-267.
- [121]Lin, Y., Sun, Z. (2010). Current views on type 2 diabetes. *The Journal Of Endocrinology*, 204(1), 1-11.
- [122]Atmaca, M.H., Ecemiş, G.C. (2012). Oral antidiyabetik ajanlar. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(1s), 23-29.
- [123]Kazeem, M.I., Adamson, J.O., Ogunwande, I.A. (2013). Modes of inhibition of α -amylase and α -glucosidase by aqueous extract of *Morinda lucida* benth leaf. *Biomed Research International*.
- [124]Bayraktar, M. (2001). Oral hipoglisemikler. *Türkiye Tıp Dergisi*. 8(Ek 1), 35-44.
- [125]Manohar, V., Talpur, N.A., Echard, B.W., Lieberman, S., Preuss, H.G. (2002). Effects of a water-soluble extract of maitake mushroom on circulating glucose/insulin concentrations in kk mice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 4(1), 43-48.
- [126]Kim, S.D., Nho, H.J. (2004). Isolation and characterization of α -glucosidase inhibitor from the fungus *Ganoderma lucidum*. *Journal Of Microbiology*, 42(3), 223-227.

- [127]Mccue, P., Kwon, Y.I., Shetty, K. (2005). Anti-amylase, anti-glucosidase and anti-angiotensin I-converting enzyme potential of selected foods. *Journal of Food Biochemistry*, 29(3), 278-294.
- [128]Ogunwande, I.A., Matsui, T., Fujise, T., Matsumoto, K. (2007). A-glucosidase inhibitory profile of Nigerian medicinal plants in immobilized assay system. *Food Science And Technology Research*, 13(2), 169-172.
- [129]Jong-Anurakkun, N., Bhandari, M.R., Kawabata, J. (2007). A-glucosidase inhibitors from Devil Tree (*Alstonia Scholaris*). *Food Chemistry*, 103(4), 1319-1323.
- [130]Ramchandran, L., Shah, N.P. (2009). Effect of exopolysaccharides and inulin on the proteolytic, angiotensin-I-converting enzyme and α -glucosidase-inhibitory activities as well as on textural and rheological properties of low-fat yogurt during refrigerated storage. *Dairy Science & Technology*, 89(6), 583-600.
- [131]Chen, P., Zhang, Q., Dang, H., Liu, X., Tian, F., Zhao, J., Chen, Y., Zhang, H., Chen, W. (2014). Screening for potential new probiotic based on probiotic properties and α -glucosidase inhibitory activity. *Food Control*, 35(1), 65-72.
- [132]Zhao, J., Wang, L., Cheng, S., Zhang, Y., Yang, M., Fang, R., Li, H., Man, C., Jiang, Y. (2022). A potential symbiotic strategy for the prevention of type 2 diabetes: *Lactobacillus paracasei* JY062 and exopolysaccharide isolated from *Lactobacillus plantarum* JY039. *Nutrients*, 14(2), 377.
- [133]Hashemi, S.M.B., Abedi, E., Kaveh, S., Mousavifard, M. (2022). Hypocholesterolemic, antidiabetic and bioactive properties of ultrasound-stimulated exopolysaccharide produced by *Lactiplantibacillus plantarum* strains. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 28, 100334.
- [134]Angelin, J., Kavitha, M. (2020). Exopolysaccharides from probiotic bacteria and their health potential. *International Journal of Biological Macromolecules*, 162, 853-865.
- [135]Zaghloul, E.H., Ibrahim, M.I. (2022). Production and characterization of exopolysaccharide from newly isolated marine probiotic *Lactiplantibacillus plantarum* E16 with *in vitro* wound healing activity. *Frontiers in Microbiology*, 13.
- [136]Demir, A., (2022). Potansiyel Probiyotik *Lactobacillus plantarum* GD2 Tarafından Üretilen Ekzopolisakkarit'in (Eps) Yara İyileşme Özelliklerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi. Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
- [137]Priyanka, P., Arun, A.B., Ashwini, P., Rekha, P.D. (2016). Functional and cell proliferative properties of an exopolysaccharide produced by *Nitratireductor* sp. PRIM-31. *International Journal of Biological Macromolecules*, 85, 400-404.
- [138]Trabelsi, I., Ktari, N., Slima, S.B., Triki, M., Bardaa, S., Mnif, H., Salah, R.B. (2017). Evaluation of dermal wound healing activity and *in vitro* antibacterial and antioxidant activities of a new exopolysaccharide produced by *Lactobacillus* sp. Ca6. *International Journal of Biological Macromolecules*, 103, 194-201.
- [139]Jurášková, D., Ribeiro, S.C., Silva, C.C. (2022). Exopolysaccharides produced by lactic acid bacteria: From biosynthesis to health-promoting properties. *Foods*, 11(2), 156.
- [140]Rani, R.P., Anandharaj, M., Ravindran, A.D. (2018). Characterization of a novel exopolysaccharide produced by *Lactobacillus gasserii* FR4 and demonstration of its *in vitro* biological properties. *International Journal of Biological Macromolecules*, 109, 772-783.
- [141]Noda, M., Danshiitsoodol, N., Sakaguchi, T., Kanno, K., Sugiyama, M. (2021). Exopolysaccharide produced by plant-derived *Lactobacillus plantarum* SN35N exhibits antiviral activity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 44(12), 1886-1890.
- [142]Álvarez, A., Manjarres, J.J., Ramírez, C., Bolívar, G. (2021). Use of an exopolysaccharide-based edible coating and lactic acid bacteria with antifungal activity to preserve the postharvest quality of cherry tomato. *LWT*, 151, 112225.
- [143]Saadat, Y.R., Khosroushahi, A.Y., Gargari, B.P. (2019). A comprehensive review of anticancer, immunomodulatory and health beneficial effects of the lactic acid bacteria exopolysaccharides. *Carbohydrate Polymers*, 217, 79-89.
- [144]Rodríguez, C., Medici, M., Rodríguez, A.V., Mozzi, F., de Valdez, G.F. (2009). Prevention of chronic gastritis by fermented milks made with exopolysaccharide-producing *Streptococcus thermophilus* strains. *Journal of Dairy Science*, 92(6), 2423-2434.
- [145]Marcial, G., Villena, J., Faller, G., Hensel, A., de Valdéz, G.F. (2017). Exopolysaccharide-producing *Streptococcus thermophilus* CRL1190 reduces the inflammatory response caused by *Helicobacter pylori*. *Beneficial Microbes*, 8(3), 451-461.