



PARAPROBİYOTİKLER VE POSTBİYOTİKLER: GIDA VE FARMAKOLOJİ UYGULAMALARI

Berna ÖZTÜRK, Gülce SULAK, Selin EKER, İlkin YÜCEL ŞENGÜN*

Ege Üniversitesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, İzmir/Türkiye

Geliş /Received 13.05.2024; Kabul /Accepted: 28.06.2024; Online baskı /Published online: 22.07.2024

Öztürk, B., Sulak, G., Eker, S., Yücel Şengün, İ. (2024). Paraprobiyotikler ve postbiyotikler: Gıda ve farmakoloji uygulamaları. GIDA (2024) 49 (4) 641-655 doi: 10.15237/ gida.GD24054

Öztürk, B., Sulak, G., Eker, S., Yücel Şengün, İ. (2024). Paraprobiotics and postbiotics: Applications in food and pharmacology. GIDA (2024) 49 (4) 641-655 doi: 10.15237/ gida.GD24054

ÖZ

Son yıllarda tüketicilerin fonksiyonel ürünlere yönelik artan talepleriyle birlikte probiyotik ürün pazarı hızla gelişmeye başlamıştır. 'Yeterli miktarda alındığında konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkiler gösteren canlı mikroorganizmalar' olarak tanımlanan probiyotikler, fonksiyonel gıda üretimi amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, probiyotik hücrelerin canlı olmadığı durumlarda da sağlık üzerinde yararlı etkiler sağlayabileceğini göstermiştir. Probiyotik kullanımına alternatif olarak, fonksiyonel gıda pazarında potansiyel bir fırsat sağlayan paraprobiyotik ve postbiyotik terimleri ortaya çıkmıştır. Paraprobiyotikler, yeterli miktarda uygulandığında konakçı sağlığı üzerinde fayda sağlayan, canlı olmayan mikrobiyal hücreler olarak tanımlanmaktadır. Paraprobiyotik eldesinde hücrenin sağlam yapısı korunarak canlı hücre inaktive edilmektedir. Postbiyotikler yararlı mikroorganizmalar tarafından salgılanan metabolik ürünler veya mikrobiyal hücre lizisi sonucu ortama salınan düşük molekül ağırlıklı çözümlü bileşiklerdir. Antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antikarsinojenik, antiproliferatif ve immünomodülatör gibi yararlı özelliklere sahip olduğu bildirilen paraprobiyotik ve postbiyotikler, gıda ve farmakoloji endüstrisinde uygulanmaktadır. Bu çalışmada, paraprobiyotik ve postbiyotiklerin tanımı, gıda ve ilaç endüstrisinde kullanımları ve sağlık üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Paraprobiyotik, postbiyotik, gıda, farmakoloji

PARAPROBIOTICS AND POSTBIOTICS: APPLICATIONS IN FOOD AND PHARMACOLOGY

ABSTRACT

In recent years, the probiotic product market has experienced rapid growth driven by the increasing consumer demand for functional products. Probiotics, defined as 'live microorganisms that have positive effects on host health when taken in sufficient amounts' are widely used in the production of functional foods. Studies have demonstrated that probiotic cells can provide beneficial health effects even when they are not active. The terms paraprobiotic and postbiotic have emerged as alternatives to probiotics, offering potential opportunities in the functional food market. Paraprobiotics are defined as non-living microbial cells that confer health benefits on the host when

* Sorumlu yazar/ Corresponding author

✉: ilkin.sengun@ege.edu.tr

☎: (+90) 232 311 3028

☎: (+90) 232 342 7592

Berna Öztürk; ORCID no: 0000-0003-1104-1863

Gülce Sulak; ORCID no: 0009-0003-0436-1006

Selin Eker; ORCID no: 0009-0007-0841-3781

İlkin Yücel Şengün; ORCID no: 0000-0001-6940-2129

administered in sufficient quantities. To obtain paraprobiotics, the living cell must be inactivated while preserving its intact structure. Postbiotics are metabolic products secreted by beneficial microorganisms or low molecular weight soluble compounds released into the environment because of microbial cell lysis. Paraprobiotics and postbiotics, which are reported to possess beneficial properties such as antimicrobial, anti-inflammatory, anticarcinogenic, antiproliferative, and immunomodulatory effects, are applied in the food and pharmacology industries. This study evaluates the definitions of paraprobiotics and postbiotics, their uses in the food and pharmaceutical industries, and their effects on health.

Keywords: Paraprobiotic, postbiotic, food, pharmacology

GİRİŞ

Son yıllarda tüketicilerin daha az miktarda katkı maddesi ve kimyasal madde içeren ürünleri tercih etmesi nedeniyle, gıda güvenilirliğini sağlamak ve tüketicilerin taleplerini karşılamak için doğal koruyucu maddeler üzerine yapılan çalışmalar artış göstermiştir. Yararlı mikroorganizmalar tarafından üretilen antimikrobiyal maddeler, gıda kaynaklı patojenlerin ve bozulmaya neden olan mikroorganizmaların gelişmesini önleyerek gıda güvenilirliği sağlayan ve gıdaların kalitesini arttıran önemli bileşiklerdir (Moradi vd., 2021).

Paraprobioyotikler, DNA filamentlerinin kırılması, hücre zarının mekanik hasarı, enzimlerin inaktivasyonu veya membran geçirgenliğinin deaktivasyonu gibi faktörlere maruz kalarak hücre canlılıklarını tamamen kaybeden probiyotik ya da probiyotik olmayan yararlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır (Barros vd., 2020; Cuevas-González vd., 2020). Bakteriyel hücre inaktivasyonu amacıyla ısı işlem, kimyasal maddeler, gama veya ultraviyole ışınlama, yüksek hidrostatik basınç, sonikasyon ve ohmik ısıtma gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (Kamilya vd., 2015; de Almada vd., 2016). Yapılan çalışmalarda, paraprobioyotiklerin antiinflamatuvar, immünomodülatör, antioksidan, antimikrobiyal, antikarsinojenik ve antiproliferatif etkileri olduğu bildirilmiştir (Nataraj vd., 2020; Barros vd., 2021; Kye vd., 2022).

Postbiyotikler; yararlı mikroorganizmalar tarafından üretilen enzimler, proteinler, kısa zincirli yağ asitleri, organik asitler, hidrojen peroksit, diasetil ve ekzopolisakkarit (EPS) gibi mikrobiyal metabolitleri veya bir hücrenin bakteriyel lizisi sonucu inaktif hale gelmesiyle ortama salınan hücre yüzeyiyle ilişkili proteinler,

hücre duvarına bağlı biyolojik yüzey aktif maddeler, teikoik asitler, mikroorganizma yüzeyinde bulunan pili, fimbria ve flagella gibi yapıları ifade etmektedir (Barros vd., 2020). Literatürde, postbiyotiklerin etkinliğini değerlendirmek amacıyla *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Streptococcus* gibi laktik asit bakterileri (LAB) yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, postbiyotiklerin antimikrobiyal, antiinflamatuvar, antikarsinojenik, antihipertansif, antiproliferatif, antioksidan ve immünomodülatör gibi yararlı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Nagpal vd., 2018; Nataraj vd., 2020; Liu vd., 2023).

Canlı hücrelerin inaktivasyonu sonucu uygulanan işleme ve koşullara bağlı olarak paraprobioyotikleri ve postbiyotikleri bir arada içeren karışımlar elde edilebilmektedir. Dolayısıyla, postbiyotikleri paraprobioyotiklerden ayırabilmek amacıyla yapısı bozulmayan hücreleri karışımdan uzaklaştırabilmek için mikrofiltrasyon gibi ek yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır (Cuevas-González vd., 2020). Bu derleme çalışmasında, paraprobioyotikler ve postbiyotiklerin tanımı, gıda ve ilaç endüstrisinde kullanımları ve sağlık üzerine etkileri ele alınmıştır.

PARAPROBİYOTİKLER

“Canlı olmayan probiyotikler”, “inaktive edilmiş probiyotikler” veya “hayalet probiyotikler” olarak da adlandırılan paraprobioyotikler, yeterli miktarda uygulandığında tüketicilere fayda sağlayan cansız probiyotik ya da probiyotik olmayan yararlı mikrobiyal hücreleri ifade etmektedir (de Almada vd., 2016; Nurko ve Nakilcioglu, 2023). Paraprobioyotikler, hücrenin sağlam yapısını korumak için gerekli olan bakteri zarını ve hücre duvarı yapısını bozmadan mikrobiyal hücre yapısını (DNA filamentlerinin kırılması, hücre zarı

hasarı, vb.) veya fizyolojik fonksiyonlarını (enzim inaktivasyonu, membran seçiciliğinin deaktivasyonu) değiştiren fiziksel veya kimyasal faktörlere maruz kaldıktan sonra elde edilmektedir (Siciliano vd., 2021). Canlı hücreler, pastörizasyon ve sterilizasyon gibi termal uygulamalarla; iyonlaştırıcı radyasyon, ultraviyole ışınları, yüksek basınç, sonikasyon gibi termal olmayan uygulamalarla veya darbeli elektrik alan, ohmik ısıtma ve süper kritik karbondioksit teknolojisi gibi alternatif uygulamalarla inaktif hale getirilebilmektedir (de Almada vd., 2016).

POSTBİYOTİKLER

Başta LAB ve *Bifidobacterium* spp. olmak üzere yararlı mikroorganizmalar tarafından üretilen enzimler, proteinler, aminoasitler, peptitler, vitaminler, kısa zincirli yağ asitleri, organik asitler, hidrojen peroksit, diasetil ve EPS gibi mikrobiyal metabolitler veya bir hücrenin bakteriyel lizisi sonucu inaktif hale gelmesiyle ortama salınan hücre yüzeyiyle ilişkili proteinler, hücre duvarına bağlı biyolojik yüzey aktif maddeler, teikoik asitler, peptidoglikan türevi muropeptitler, mikroorganizma yüzeyinde bulunan pili, fimbria ve flagella gibi yapılar postbiyotik olarak tanımlanmaktadır (Barros vd., 2020). Postbiyotikler, çoğunlukla mikroorganizmaların hücre içermeyen süpernatantlarından (CFS) elde edilmektedir. Ayrıca hedef postbiyotikler, ultrafiltrasyon veya kromatografi gibi çeşitli yöntemler kullanılarak saflaştırılabilmektedir (İçier vd., 2022). Postbiyotikler; metabiyotikler, biyojenikler, metabolitler veya hücre içermeyen süpernatantlar olarak da adlandırılmaktadır (Cuevas-González vd., 2020).

Organik Asitler

LAB tarafından karbonhidrat metabolizmasının son ürünü olarak laktik asit, asetik asit, propiyonik asit ve benzoik asit gibi çeşitli organik asitler üretilmektedir. Organik asitler, gıdaların hidrojen iyon konsantrasyonunu değiştirerek mikrobiyal gelişimi kontrol etmekte ve bakteri, küf ve mayaların gelişmesini engellemek amacıyla gıda endüstrisinde koruyucu ajanlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Reis vd., 2012). Organik asitler hücre membranından geçerek iyonlarına ayrılmakta ve hücre dışı ortamının sitoplazma

ortamına göre daha düşük pH değerine sahip olması nedeniyle, sitoplazmik pH değerini düşürmektedir. pH değerinin düşmesi ile enzim ve proteinler denatüre olmakta ve hücrenin proton itici gücü bozulmaktadır. Böylelikle, hücre geçirgenliği artmakta ve membrandan besin elementlerinin aktif transportu engellenmektedir. Sonuç olarak, mikroorganizma canlılığını yitirmektedir (Singh, 2018).

Kısa Zincirli Yağ Asitleri

Kısa zincirli yağ asitleri, gastrointestinal sistemde bulunan mikroorganizmaların sindirilemeyen karbonhidratları fermente etmesi sonucu oluşmaktadır. Asetat, propiyonat ve bütirat fermente gıdalarda en çok bulunan kısa zincirli yağ asitleridir. Asetat ve propiyonat periferik dokular için bütirat ise kolon epiteli için enerji kaynağı olarak görev yapmaktadır (Nataraj vd., 2020). Hafif asidik olan bu bileşikler, bağırsağın pH değerini düşürerek patojenlerin gelişimini baskılamaktadır (Gill vd., 2018). Kan dolaşımındaki kısa zincirli yağ asitleri sinyal molekülleri olarak görev yaptıkları organlar tarafından emilirler. Böylece, lipid metabolizmasını, glikoz ve insülin homeostazını iyileştirerek genetik metabolizma dengesizliğinin düzenlenmesine katkıda bulunurlar (Canfora vd., 2015). Yapılan çalışmalarda, kısa zincirli yağ asitlerinin anti-tümör, anti-enflamatuvar, bağışıklık sistemini güçlendirme, obezite kontrolü ve kardiyovasküler etkiler gibi yararlı etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Gill vd., 2018; Li vd., 2018).

Ekzopolisakkarit

EPS, *Leuconostoc* spp. ve *Weissella* spp. gibi LAB de dahil olmak üzere birçok mikroorganizma tarafından hücre içi, hücre duvarı ve hücre dışına sentezlenen, yüksek molekül ağırlığına sahip, geri dönüşebilen ve çevre dostu doğal polimer metabolitlerdir. Düz ya da dallanmış yapıya sahip olan EPS, monosakkaritlerin glikozidik bağ ile bağlanması sonucu oluşmaktadır. Kimyasal kompozisyonlarına bağlı olarak homopolisakkaritler (tek tip monosakkarit içeren) ve heteropolisakkaritler (farklı monosakkaritlerin yapısal olarak tekrar eden birimlerinden oluşan) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Dekstran *Leuconostoc mesenteroides* tarafından üretilen bir

homopolisakarittir. *Lactobacillus bulgaricus* tarafından üretilen heteropolisakarit, glikoz, galaktoz ve ramnozun tekrar ünitelerinden oluşmaktadır (Lynch vd., 2018; Valerio vd., 2020). EPS mikroorganizmaları kurumadan, fagositozdan, antibiyotiklerden, toksik metallerin nüfuz etmesinden ve faj etkisinden korumakta ve ısı, ışık, ses gibi stres ortamlarında bariyer görevi görmektedir (Kanmani vd., 2011). Bununla birlikte, protein, fosfat gibi moleküllerin depolanmasını ve genetik bilginin korunmasını sağlamaktadır (Singh vd., 2011). EPS, biyofilm oluşumunu sağlayarak patojenlere karşı hücreyi koruyucu etki göstermektedir. LAB tarafından üretilen EPS, gıda endüstrisinde kıvam verici, stabilizatör, emülgatör, nem tutucu ve jelleştirme ajanı olarak kullanılmaktadır (Bengoa vd., 2018). Gıda ürünlerine kazandırdığı teknolojik özelliklerin yanı sıra, EPS antiülser, antitümör, antitumajenik, bağışıklık sistemini geliştirici, kolesterol düşürücü, kardiyovasküler ve gastrointestinal hastalıkları önleyici gibi sağlık üzerine olumlu etkiler göstermektedir (Xu vd., 2019; Nataraj vd., 2020; Wang vd., 2020).

Bakteriyosin

Bakteriyosinler, mikroorganizmalar tarafından ribozomal olarak sentezlenen peptit ya da protein yapısındaki bileşiklerdir. Etki spektrumları bazı türlerle sınırlı olup, daha çok Gram pozitif mikroorganizmalar üzerinde etkilidir ve genellikle üretici suşa yakın türlere karşı antimikrobiyal etki gösterirler. Bakteriyosinler duyarlı mikroorganizmalar üzerinde farklı etki mekanizmalarına sahiptir. Hücrenin sitoplazmik zarına bağlanarak, hücre içerisine girip zarı zarda gözenekler oluştururlar. Böylece düşük molekül ağırlığına sahip hücre bileşenlerinin hücre dışına sızmasına yol açarlar. Bununla birlikte, iyonların, özellikle de ATP kaybı ve hücre içi pH dengesinin korunmasında etkili olan potasyum iyonunun hücre dışına sızması, hücrede enerji tüketimine neden olmaktadır. Hücrede neden olan bu değişimler, DNA ve RNA gibi hücre içi hayati önemi olan makro moleküllerin degradasyonuna, bu moleküllerle birlikte protein ve peptidoglikan gibi biyolojik proseslerin inhibisyonuna yol açmaktadır (Singh, 2018).

Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit, LAB gibi katalaz negatif mikroorganizmalar tarafından flavoprotein oksidaz ve nikotinamid adenin hidroksi dinükleotid (NADH) peroksidazların etkisiyle aerobik şartlarda üretilmektedir. Hidrojen peroksit, DNA'da hasara neden olan süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi bakterisidal serbest radikallerin oluşumunu sağlamaktadır. Ayrıca, hidrojen peroksit laktoperoksidaz-tiyosiyanat-sistemi ile kullanıldığında patojenler üzerinde bakterisidal etki göstermektedir. Laktoperoksidaz varlığında tiyosiyanatın (SCN⁻) hidrojen peroksit tarafından oksidasyonu sonucu hipotiyosiyanat (OSCN⁻) açığa çıkmakta ve OSCN⁻ hedef hücre membranında hasara neden olmaktadır (Welk vd., 2021).

LAB'nde katalaz enzimi bulunmadığı için H₂O₂ molekülü ortamda birikmektedir. Biriken H₂O₂ molekülü hedef hücrenin lipid membranı ve hücre proteinlerini oksitlemektedir. Ayrıca, metabolik işlemlerde esansiyel olan enzimlerin sülfidril gruplarını oksitleyerek disülfid köprüleri oluşturmakta ve böylece mikroorganizmalara karşı antagonistik bir etki oluşturmaktadır. Güçlü bir oksitleyici bileşen olan hidrojen peroksit, bakteri, küf, maya ve virüsler üzerinde antimikrobiyal etkiye sahiptir (Galvez vd., 2014).

Diasetil

Lactobacillus, *Lactococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Streptococcus* tarafından üretilen diasetil, sitratın metabolize edilmesi sonucu meydana gelmektedir (Rincon-Delgadillo vd., 2012). Diasetil oluşumunda ilk olarak sitrat, permeaz enzimi ile hücre içine alınmakta ve sitrat liyaz enziminin etkisiyle asetat ve okzalasetat parçalanmaktadır. Oluşan okzalasetat ise okzalasetat dekarboksilaz enzimiyle pirüvata dönüştürülmekte ve ardından asetolaktat sintaz enziminin etkisiyle pirüvattan kararsız bir bileşik olan asetolaktat meydana gelmektedir. Asetolaktatın oksidatif dekarboksilasyonu sonucu ise diasetil oluşmaktadır. Endüstriyel öneme sahip bir özellik olan lezzet oluşumuna doğrudan katkıda bulunan diasetil, başta tereyağı olmak üzere taze peynirler ve kremanın karakteristik aroma maddesidir (Lew vd., 2013). Diasetil, Gram negatif bakterilerde

hücre bölünmesinde önemli rolü olan arjinin aminoasidine bağlanmakta ve ilgili proteinlerin kullanımını kısıtlayarak *Aeromonas hydrophila*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* ve *Yersinia enterocolitica* gibi Gram negatif bakterilere karşı inhibitif etki göstermektedir. Diasetil yaklaşık %0.1-0.25 oranında etki göstermektedir (Akbar vd., 2016).

Reuterin

Reuterin, başta *Limosilactobacillus reuterii* olmak üzere *Levilactobacillus brevis*, *Lentilactobacillus buchneri*, *Secundilactobacillus collinoides* ve *Loigolactobacillus coryniformis* gibi heterofermantatif LAB'nin, gliserolü anaerobik koşullarda fermente etmesi sonucu oluşmaktadır (Dalié vd., 2010). Düşük molekül ağırlıklı, yüksek çözünürlükte ve nötral pH değerine sahip bir antimikrobiyal bileşiktir. Isıya, proteolitik ve lipolitik enzimlere dirençli olan reuterin, hedef mikroorganizma üzerine DNA replikasyonunu inhibe ederek etki göstermektedir (Stoyanova vd., 2012). Reuterin geniş bir aktivite spektrumuna sahiptir ve enteropatojen, küf, maya, protozoa ve virüslere karşı güçlü etki göstermektedir. *Aspergillus* ve *Fusarium*'un gelişmesini engellemesi nedeniyle gıdalarda mikotoksin oluşumunun önlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Bununla birlikte, reuterin *Candida albicans*, *Torulopsis glabrata*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Saccharomycopsis fibuligera* üzerine inhibisyon etki göstermektedir (Vieco-Saiz vd., 2019). Reuterin üretimi sadece gliserol bulunan ortamda gerçekleştiği için gıda muhafazasında kullanımı sınırlıdır.

Karbondioksit

Karbondioksit, heterofermantatif LAB tarafından heksoz fermentasyonunun yan ürünü olarak üretilmektedir. Karbondioksit, enzimatik dekarboksilasyon ile anaerobik bir ortam oluşturarak, gelişmek için oksijene ihtiyaç duyan mikroorganizmalar üzerine etki etmektedir. Karbondioksitin etki mekanizması dekarboksilaz ve süksinat dehidrogenaz enzimlerini inhibe etmesi ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, hücre zarının çift katlı lipid tabakasında biriken karbondioksit, zar yapısının geçirgenliğini bozarak antimikrobiyal etki sağlamaktadır (Kırma, 2016).

Karbondioksit, gıdalarda bozulma yapan mikroorganizmaların gelişimini engellediği için modifiye atmosfer paketlemede temel bileşen olarak kullanılmaktadır. Gram negatif bakteriler, Gram pozitif bakterilere kıyasla karbondioksite karşı daha duyarlıdır (Galvez vd., 2014).

Teikoik ve Lipoteikoik Asit

Teikoik ve lipoteikoik asit Gram pozitif bakterilerde bulunan önemli immünomodülör hücre duvarı bileşenleridir. Teikoik asit suda eriyebilen, fosfodiester bağlarıyla bağlanarak uzun zincirler oluşturan şeker-alkol-fosfat polimeridir. Hücre zarı lipidlerine kovalent bağ ile bağlı teikoik asitler lipoteikoik asit olarak adlandırılmaktadır (Mehta vd., 2023). Teikoik asit ve lipoteikoik asit hücre şeklinin belirlenmesi ve hücre bölünmesinin düzenlenmesinde anahtar rol oynarlar (Nataraj vd., 2020). Bu bileşenlerin, antitümör, antioksidan ve immünomodülör olmak üzere çeşitli biyoaktiviteler sergilediği bildirilmiştir (Ahn vd., 2019; Kim vd., 2019).

Peptidoglikan

Peptidoglikan, N-asetil glikozamin ve N-asetil müramik asidin β -1-4 bağlarıyla bağlanması sonucu oluşan büyük bir moleküldür (Nataraj vd., 2020; Mehta vd., 2023). Gram pozitif bakterilerin hücre duvarının %90'ı peptidoglikandan oluşurken, Gram negatif bakterilerin hücre duvarının yaklaşık %10'u peptidoglikandan oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda, peptidoglikanın antitümör, antimutajenik, antiproliferatif ve antienflamatuvar vb. sağlık üzerine önemli etkilere sahip olduğu bildirilmiştir (Fichera vd., 2016; Wang vd., 2018; Huang vd., 2020).

PARAPROBİYOTİK VE POSTBİYOTİKLERİN GIDA ENDÜSTRİSİNDEKİ UYGULAMALARI

Paraprobiyotik ve postbiyotikler güvenilir, toksik etki göstermeyen, uzun raf ömrüne sahip ve standardize edilebilmesi nedeniyle gıda uygulamalarında potansiyel biyokoruyucu ve detoksifikasyon ajanı olarak değerlendirilmektedir (Moradi vd., 2021).

Gıdaların güvenilirliğinin sağlanması ve raf ömrünün arttırılması amacıyla sentetik maddelere alternatif olarak doğal, geniş antimikrobiyal spektruma sahip, toksik etki göstermeyen paraprobiyotik ve postbiyotiklerin gıdalarda kullanımına yönelik çalışmalar artış göstermiştir (Çizelge 1). Yi vd. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, *Lactiplantibacillus pentosus* MS031 suşundan elde edilen postbiyotiklerin taze meyvelere (pitaya, papaya, kivi, ananas ve kavun) bulaştırılan *Listeria monocytogenes*, *S. Typhi* ve *E. coli* (5 log KOB/g) üzerine inaktivasyon etkisi incelenmiş ve 4°C'de 10 günlük depolamanın ardından *L. monocytogenes* sayısının yaklaşık 2 logaritmik birim azaldığı, *S. Typhi* ve *E. coli* sayılarının ise tespit edilebilir limitin altına düştüğü belirlenmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada, tüketime hazır yapraklı sebzeler (kırmızı pancar, horoz ibiği çiçeği, turp) *L. brevis* WK12 CFS WK12 ve *L. mesenteroides* WK32 CFS WK32 tarafından üretilen postbiyotikler (%5) ile 5 dakika yıkama işlemine tabi tutulmuştur. CFS WK12 ve CFS WK32 uygulaması ile toplam mezofilik aerobik bakteri (TMAB), koliform ve küf-maya sayıları sırasıyla 1.60 ve 1.03 log KOB/g, 1.02 ve 1.13 log KOB/g, 0.62 ve 0.79 log KOB/g azalmıştır (Lee vd., 2016). Yapılan diğer bir çalışmada, *L. plantarum* tarafından üretilen postbiyotiklerin dana eti yüzeyine inoküle edilen *S. Typhimurium* ve *L. monocytogenes* üzerine inhibitif etkisi incelenmiş ve 4°C'de 14 saatlik depolamanın ardından mikroorganizma sayılarının sırasıyla 3.74 ve 2.3 log KOB/g azaldığı tespit edilmiştir (Arrioja-Bretón vd., 2020). Yapılan başka bir çalışmada, tavuk göğsü örnekleri *Pediococcus acidilactici* tarafından üretilen postbiyotikler (%10 ve 50) ile hazırlanan sıvılarda 3 dakika bekletilmiş ve vakum paketlemenin ardından 4°C'de 15 gün depolanmıştır. Depolamanın sonunda örneklerin TMAB ve toplam psikrofilik aerobik bakteri (TPAB) sayılarında kontrol örneğine kıyasla farklılık olmadığı tespit edilirken, LAB sayılarının ise %10 ve %50 postbiyotik uygulaması ile sırasıyla 0.06 ve 0.77 log KOB/g azaldığı belirlenmiştir (İncili vd., 2021). Yapılan başka bir çalışmada, kurdele balığı örnekleri *L. plantarum* SKD4 ve *P. stilesii* SKD11 tarafından üretilen postbiyotikler (SKD4 ve SKD11) içerisinde 30 dakika bekletilmiş, ardından

4°C'de 120 gün ve 25°C'de 48 saat depolanmıştır. 4°C'de 120 gün depolamanın ardından örneklerin TMAB sayıları 3.58-3.62 log KOB/g aralığında azalırken, 25°C'de 48 saat depolamanın ardından örneklerin TMAB sayılarının ise 3.62-4.64 log KOB/g aralığında azaldığı tespit edilmiştir (Jo vd., 2021). Yapılan diğer bir çalışmada, süt örneklerine 5×10^5 KOB/mL düzeyinde *Bacillus cereus*, *L. monocytogenes* ve *S. aureus* inoküle edilmiştir. *B. cereus* inoküle edilen süt örneklerine *L. plantarum* PFC339 tarafından üretilen bakteriyosin PFC339 (100 AU/mL), *L. monocytogenes* inoküle edilen örnekler *Enterococcus faecalis* PFC340 tarafından üretilen bakteriyosin PFC340 (100 AU/mL), *S. aureus* inoküle edilen örnekler *L. lactis* PFC341 tarafından üretilen bakteriyosin PFC341 (100 AU/mL) ilave edilmiş ve örnekler 4°C'de 7 gün depolanmıştır. Depolamanın sonunda süt örneklerinin *B. cereus*, *L. monocytogenes* ve *S. aureus* sayılarının sırasıyla 1.5, 3.0 ve 2.0 log KOB/mL azaldığı tespit edilmiştir (Kaya ve Simsek, 2019). Yapılan başka bir çalışmada, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 ve *L. acidophilus* ATCCSD 5221'in inaktivasyonu amacıyla hücreler otoklavda 121°C'de 15 dakika ısı işleme maruz bırakılarak inaktive edilmiştir. Elde edilen paraprobiyotikler yoğurt örneklerine ilave edilmiş ve örneklerin reolojik ve duyuşal özelliklerinin geliştiği gözlemlenmiştir (Parvarei vd., 2021). Yapılan tüm bu çalışmalar, paraprobiyotik ve postbiyotiklerin gıdaların güvenilirliğinin sağlanması ve kalitesinin arttırılmasında önemli bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

PARAPROBİYOTİK VE POSTBİYOTİKLERİN FARMAKOLOJİ ALANINDAKİ UYGULAMALARI

Paraprobiyotik ve postbiyotikler sağlığı iyileştirici özelliklere sahip olmaları nedeniyle farmakolojide üretilen tabletlerde kullanım alanı bulmaktadır (Gökırmaklı vd., 2021). Günümüzde bazı hastalıkların önlenmesinde veya tedavisinde kanıtlanmış etkileri olan ve ticari olarak üretilen paraprobiyotik ve postbiyotik ürünler takviye olarak kullanılmaktadır (Çizelge 2). *L. reuteri* DSMZ 17648 suşunun liyofilize edilmesiyle elde edilen Pylopass™ kapsülünün, *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun kontrolünde etkili olduğu

bildirilmiştir (Mehling ve Busjahn, 2013; Buckley vd., 2018). Lacteol® Fort kapsülü *L. acidophilus* LB suşunun liyofilize edilmesiyle elde edilmektedir. Bu ürünün ishal tedavisinde etkili olduğu belirtilmiştir (Xiao vd., 2003; Liévin-Le Moal vd., 2007). CytoFlora® kapsülü, *Lacticaseibacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* DDS-1, *L. reuteri*, *L. salivarius*, *L. rhamnosus*, *L. bulgaricus*, *L. acidophilus*, *S. thermophilus*, *B. bifidum*, *B. infantis* ve *B. bulgaricus* suşlarının hücre duvarı bileşenlerini içermektedir. Bu kapsülün bağırsak homeostazının sürdürülmesinde ve bağışıklık yanıtının iyileştirilmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (Ray

vd., 2010). Diğer bir ürün olan Pro-Symbioflor®, *E. faecalis* DSM 16440 ve *E. coli* DSM 17252 suşlarının hücre lizatını içeren oral süspansiyondur. Bu ürünün gastrointestinal rahatsızlıkları iyileştirdiği ve bağışıklık sistemini güçlendirdiği belirtilmiştir (Beimfohr, 2016). Hylak® Forte, *E. coli* DSM 4087, *E. faecalis* DSM 4086, *L. acidophilus* DSM 414 ve *L. helveticus* DS 4183 suşlarının çözünür metabolitlerini içermekte ve şişkinlik, ishal ve kabızlık gibi şikayetlerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Patil vd., 2019).

Çizelge 1. Paraprobiyotiklerin ve postbiyotiklerin gıda uygulamaları

Üretici mikroorganizma	Paraprobiyotik-Postbiyotik	Gıda örnekleri	Uygulama koşulları	Etki	Kaynaklar
<i>Pediococcus acidilactici</i>	Liyofilize hücre (%3 ve %6)	Köfte	4°C'de 8 gün depolama	<i>Escherichia coli</i> O157:H7 ve <i>Listeria monocytogenes</i> sayılarının sırasıyla 2.54-2.56 ve 0.75-1.07 log KOB/g aralığında azaldığı belirlenmiştir.	İncili vd. (2023)
<i>Lactobacillus bulgaricus</i>	Liyofilize CFS (25, 50 ve 100 mg/g)	Hamsi filetosu	6°C'de 15 gün depolama	25, 50 ve 100 mg/g liyofilize CFS uygulamaları ile <i>Clostridium botulinum</i> sayısının sırasıyla depolamanın 6., 5. ve 4. günlerinde tespit edilebilir limitin altında olduğu belirlenmiştir.	Hamad vd. (2022)
<i>Pediococcus acidilactici</i> (PA), <i>Lactilactobacillus sakei</i> + <i>Staphylococcus xylosum</i> (LS)	CFS PA (%10) CFS LS (%10)	Tavuk but	10 dakika daldırma işlemi 4°C'de 6 gün depolama	Depolamanın 6. gününde <i>Listeria monocytogenes</i> sayısı CFS LS uygulaması ile 0.5 log KOB/g azalırken, CFS PA uygulaması ile 0.4 log KOB/g artmıştır. <i>Salmonella</i> Typhimurium sayıları ise 1.1-1.8 log KOB/g aralığında azalmıştır.	İncili vd. (2022)
<i>Pediococcus acidilactici</i>	CFS (%10 ve %50)	Vakum paketlenmiş tavuk göğsü	3 dakika daldırma işlemi 4°C'de 15 gün depolama	<i>Listeria monocytogenes</i> ve <i>Salmonella</i> Typhimurium sayıları sırasıyla 0.70-0.89 log KOB/g ve 0.79-0.93 log KOB/g aralığında azalmıştır.	İncili vd. (2021)
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	CFS (%10)	Dana eti	4°C'de 14 saat marinasyon	<i>Listeria monocytogenes</i> ve <i>Salmonella</i> Typhimurium sayıları sırasıyla 3.74 ve 2.30 log KOB/g azalmıştır.	Arrijoja-Bretón vd. (2020)
<i>Lacticaseibacillus rhamnosus</i>	CFS (%10)	Tavuk eti	5 dakika yıkama işlemi 4°C'de 15 gün depolama	Depolamanın 4. gününde <i>Clostridium perfringens</i> sayısı tespit edilebilir limitin altına düşmüştür.	Hamad vd. (2020)

<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i>	Liyofilize hücre	Yoğurt	4°C'de 7 gün depolama	Viskozitenin azaldığı ve duyu özelliklerinin geliştiği tespit edilmiştir.	Parvarei vd. (2021)
<i>Lactiplantibacillus pentosus</i>	CFS	Taze kesilmiş meyve salatası	10 dakika yıkama işlemi 4°C'de 10 gün depolama	Depolamanın sonunda <i>Listeria monocytogenes</i> sayısının yaklaşık 2 log KOB/g azaldığı, <i>Escherichia coli</i> ve <i>Salmonella</i> Typhi sayılarının tespit limitlerinin altına düştüğü tespit edilmiştir.	Yi vd. (2020)
<i>Lactobacillus salivarius</i> (LS), <i>Lactobacillus acidophilus</i> (LA)	Liyofilize CFS LS, Liyofilize CFS LA (10 ve 35 mg/g)	Kıyma	4°C'de 9 gün depolama	CFS LS ve CFS LA uygulaması ile TPAB sayıları sırasıyla 1.03-2.0 log KOB/g ve 1.0-1.5 log KOB/g aralığında azalmıştır.	Moradi vd. (2019)
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	Bakteriyosin (128 AU/mL)	Fermente chicha suyu	4°C'de 5 gün depolama	Bakteriyosin uygulaması ile <i>Escherichia coli</i> ve <i>Salmonella enterica</i> sayıları sırasıyla 3.54 ve 1.31 log KOB/mL azalmıştır.	Tenea ve Barrigas (2018)
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	Bakteriyosin Cys5-4 (128 AU/mL)	Fermente portakal suyu	25°C'de 5 gün depolama	Bakteriyosin uygulaması ile <i>Escherichia coli</i> ve <i>Salmonella enterica</i> sayıları sırasıyla 3.63 ve 1.76 log KOB/mL azalmıştır.	Tenea ve Barrigas (2018)

*CFS: hücre içermeyen supernatant

Çizelge 2. Ticari olarak üretilen paraprobiyotikler ve postbiyotikler (Cuevas-González vd., 2020)

Ürün	Üretici mikroorganizma	Paraprobiyotik-Postbiyotik	Etki	Şirket-Ülke
Bactistatin®	<i>Bacillus subtilis</i> VKPM V-2335	CFS*	Bağırsak mikrobiyotasını düzenler.	Kraft- Rusya
CytoFlora®	<i>Lactobacillus</i> spp., <i>Bifidobacterium</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.	Hücre bileşenleri	duvarı Bağırsaklık sistemini düzenler.	BioRay Inc.- ABD
Del-Immune V®	<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> DV	Peptidoglikan DNA fragmenti	ve Mide-bağırsak rahatsızlıklarını önler.	Pure Research Products-ABD
Hylak® Forte	<i>Escherichia coli</i> DSM 4087, <i>Enterococcus faecalis</i> DSM 4086, <i>Lactobacillus acidophilus</i> DSM 414, <i>Lactobacillus helveticus</i> DS 4183	CFS	Bağırsak patojenlerine karşı antimikrobiyal etki gösterir.	Ratiopharm/ Merckle- Almanya
Lacteol® Fort	<i>Lactobacillus acidophilus</i> LB	Liyofilize hücre	İshal tedavisinde etkilidir.	Carnot Laboratories-Fransa
Pro-Symbioflor®	<i>Enterococcus faecalis</i> DSM16440, <i>Escherichia coli</i> DSM 17252	CFS	Mide-bağırsak rahatsızlıklarını önler. Bağırsaklık sistemini düzenler.	SymbioPharm- Almanya

PARAPROBİYOTİK VE POSTBİYOTİKLERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda paraprobiyotik ve postbiyotiklerin antimikrobiyal, antienflamatuvar, antihipertansif, hiperkolesterolemi, antiproliferatif, antioksidan ve immünomodülatör gibi birçok etkisinin olduğu bildirilmiştir (Çizelge 3). Bununla birlikte, paraprobiyotikler ve postbiyotikler bağırsak mikrobiyotasının sağlığı açısından önemli işlevlere sahiptir (Uğur vd., 2021). Yapılan bir çalışmada, ısı işlem ile inaktive edilen *L. paracasei* suşunun bağırsak sistemini olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir (Arai vd., 2018). Maghsood vd. (2020), ısı işlem ve sonikasyon işlemleri ile inaktive edilmiş *L. reuteri* PTCC 1655 hücrelerinin kolon kanserini baskıladığını bildirmiştir. Kawase vd. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada, ısı ile inaktive edilmiş *L. gasseri* TMC0356 suşunun,

H1N1 grip virüsünün neden olduğu enfeksiyona karşı etkili olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, elde edilen bu paraprobiyotüğün lokal ve sistemik bağırsaklık tepkilerini uyararak enfeksiyonlara karşı koruma sağladığı ve hücre bileşenlerinin, bağırsak ve solunum sisteminin bağırsaklık tepkilerini artırarak viral enfeksiyonlara karşı koruma sağladığı bildirilmiştir. Kosciak vd. (2018), *L. rhamnosus* GR-1 suşundan elden edilen hücre içermeyen süpernatantların immünomodülatör etki gösterdiğini raporlamıştır. Lindström vd. (2012), *P. parvulus* tarafından üretilen EPS'nin kolesterol düşürücü ve immünomodülatör etkilere sahip olduğunu bildirmiştir. Wang vd. (2020) tarafından yapılan bir çalışmada, *L. fermentum* S1 suşunun ürettiği EPS'nin antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Yapılan tüm bu çalışmalar, paraprobiyotik ve postbiyotiklerin sağlık üzerine önemli etkilere sahip olduklarını ortaya koymaktadır.

Çizelge 3. Paraprobiyotiklerin ve postbiyotiklerin biyoaktif etkileri üzerine yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar

Üretici mikroorganizma	Paraprobiyotik-Postbiyotik	Çalışma ortamı	Biyolojik etki	Kaynaklar
<i>Limosilactobacillus fermentum</i> HF06	CFS ve inaktif hücre (ısı işlem)	In vivo	Antienflamatuvar	Liu vd. (2023)
<i>Lactocaseibacillus casei</i>	CFS ve inaktif hücre (ısı işlem)	In vitro	Antitümör	Elham vd. (2022)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	İnaktif hücre (ısı işlem)	In vivo	Antienflamatuvar	Kye vd. (2022)
<i>Lactocaseibacillus casei</i> 01	İnaktif hücre (ohmik ısıtma)	In vivo	Hipoglisemik aktivitenin düzenlenmesi	Barros vd. (2021)
<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	Ekzopolisakkarit	In vitro	Antioksidan	Wang vd. (2020)
<i>Lentilactobacillus buchneri</i> TCP016	Ekzopolisakkarit	In vivo	Karaciğer hasarını azaltıcı	Xu vd. (2019)
<i>Lactobacillus delbrueckii</i> OLL1073R-1	Ekzopolisakkarit	Bağırsak epitel hücre	Antiviral	Kanmani vd. (2018)
<i>Lactobacillus</i> spp.	Kısa zincirli yağ asitleri	In vivo	Bağırsak disbiyozunun iyileştirilmesi	Nagpal vd. (2018)
<i>Lactocaseibacillus casei</i>	Biyosülfaktanlar	In vitro insan epitel hücre dizisi	Antioksidan ve antiproliferatif	Merghni vd. (2017)
<i>Lactobacillus jensenii</i> <i>Lactobacillus gasseri</i>	Biyosülfaktanlar	In vitro	Antimikrobiyal	Morais vd. (2017)
<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> GG	CFS	İnsan kolonik düz kas hücreleri	Antienflamatuvar	Cicenia vd. (2016)
<i>Lactocaseibacillus casei</i>	Peptidoglikan	Kanser hücre dizileri	Antitümör	Fichera vd. (2016)
<i>Lactiplantibacillus plantarum</i>	CFS	In vitro	Antimikrobiyal	Kareem vd. (2014)
<i>Lactocaseibacillus rhamnosus</i> KF5	Ekzopolisakkarit	In vitro	Bağırsaklık uyarıcı	Shao vd. (2014)

*CFS: hücre içermeyen süpernatant

SONUÇ

Son yıllarda, inaktif mikroorganizmalar olarak bilinen paraprobiyotiklerin ya da canlı bakterilerden salınan veya bakteriyel parçalanma sonrasında ortaya çıkan metabolik yan ürünler olan postbiyotiklerin, gıda ve farmakoloji endüstrisinde kullanımına yönelik çalışmalar artış göstermiştir. Paraprobiyotik ve postbiyotiklerin konakçının bağırsak sağlığını düzenleme ve immün sistemini güçlendirme gibi birçok sağlık etkisine sahip olduğu bildirilmektedir. Paraprobiyotik ve postbiyotik kavramları için herhangi bir bilimsel kurum tarafından net bir ayırım gözeterek tanımlama yapılmamış olması, literatürde kafa karışıklığına neden olmaktadır. Bu derlemede de belirtildiği gibi, bazı araştırmacılar inaktivasyon yöntemi uygulandığında hücre yapısının bozulup bozulmamasını dikkate alarak paraprobiyotik ve postbiyotikleri tanımlamaktadır. Bununla birlikte, diğer araştırmacılar postbiyotiklerin paraprobiyotikleri de kapsayan bir kategoriye temsil ettiklerini bildirmektedir. Ayrıca, bu araştırmacılar paraprobiyotikleri postbiyotiklerin bir alt grubu olarak kabul etmekte ve bu iki terimi postbiyotikler kategorisi altında incelemektedir. Bu kavramlar arasında daha net bir ayırım yapılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yeni paraprobiyotik ve postbiyotiklerin keşfi, güvenli dozları, etki mekanizmaları ve bileşenlerin kimyasal yapılarına yönelik metabolik ve klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir. Paraprobiyotik ve postbiyotiklerin gıda ve farmakoloji alanında kullanımına yönelik ve ayrıca klinik ve koruyucu etkilerini desteklemek amacıyla daha fazla in vitro ve in vivo çalışmalar yapılması önem arz etmektedir.

YAZAR KATKILARI

Tüm yazarlar derlemenin yazımına katkıda bulunmuş, son halini okumuş ve onaylamışlardır. Makalenin hazırlanmasında başka kişi ve/veya kurumların katkısı yoktur.

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Bu makale ile ilgili olarak başka kişiler ve/veya kurumlar arasında bir çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- Ahn, J.E., Kim, H., Chung, D.K. (2019). Lipoteichoic acid isolated from *Lactobacillus plantarum* maintains inflammatory homeostasis through regulation of Th1-and Th2-induced cytokines. *Journal of Microbiology and Biotechnology* 29(1): 151-159. doi: 10.4014/jmb.1809.09001.
- Akbar, A., Ali, I., Anal, A.K. (2016). Industrial perspectives of lactic acid bacteria for biopreservation and food safety. *Journal Animal and Plant Sciences* 26: 938-948.
- Arai, S., Iwabuchi, N., Takahashi, S., Xiao, J.Z., Abe, F., Hachimura, S. (2018). Orally administered heat-killed *Lactobacillus paracasei* MCC1849 enhances antigen-specific Iga secretion and induces follicular helper T cells in mice. *PLoS one* 13(6): 0199018. doi:10.1371/journal.pone.0199018.
- Arrijoja-Bretón, D., Mani-López, E., Palou, E., López-Malo, A. (2020). Antimicrobial activity and storage stability of cell-free supernatants from lactic acid bacteria and their applications with fresh beef. *Food Control* 115: 107286. doi: 10.1016/j.foodcont.2020.107286
- Barros, C.P., Guimaraes, J.T., Esmerino, E.A., Duarte, M.C.K., Silva, M.C., Silva, R., Ferreira, B.M., Sant'Ana, A.S., Freitas, M.Q., Cruz, A.G. (2020). Paraprobiotics and postbiotics: Concepts and potential applications in dairy products. *Current Opinion in Food Science* 32: 1-8. doi: 10.1016/j.cofs.2019.12.003.
- Barros, C.P., Grom, L.C., Guimarães, J.T., Balthazar, C.F., Rocha, R.S., Silva, R., Almada, C. N., Pimentel, T.C., Venancio, E.L., Junior, I.C., Maciel, P.M.C., Freitas, M.Q., Esmerino, E.A., Silva, M.C., Duarte, M.C.K.H., Sant'Ana, A.S., Cruz, A.G. (2021). Paraprobiotic obtained by ohmic heating added in whey-grape juice drink is effective to control postprandial glycemia in healthy adults. *Food Research International* 140: 109905. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109905.
- Beimfohr, C. (2016). A review of research conducted with probiotic *E. coli* marketed as symbioflor. *International Journal of Bacteriology* 2016: 3535621. doi: 10.1155/2016/3535621.

- 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. doi: 10.1016/j.fm.2017.08.012.
- Buckley, M., Lacey, S., Doolan, A., Goodbody, E., Seamans, K. (2018). The effect of *Lactobacillus reuteri* supplementation in *Helicobacter pylori* infection: a placebo-controlled, single-blind study. *BMC Nutrition* 4(1): 1-8. doi: 10.1186/s40795-018-0257-4.
- Canfora, E.E., Jocken, J.W., Blaak, E.E. (2015). Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews Endocrinology* 11(10): 577-591. doi: 10.1038/nrendo.2015.128.
- Cicenia, A., Santangelo, F., Gambardella, L., Pallotta, L., Iebba, V., Scirocco, A., Marignani, M., Tellan, G., Carabotii, M., Corazziari, E.S., Schippa, S., Severi, C. (2016). Protective role of postbiotic mediators secreted by *Lactobacillus rhamnosus* GG versus lipopolysaccharide-induced damage in human colonic smooth muscle cells. *Journal of Clinical Gastroenterology* 50: 140-144. doi: 10.1097/MCG.0000000000000681.
- Cuevas-González, P.F., Liceaga, A.M., Aguilar-Toalá, J.E. (2020). Postbiotics and paraprobiotics: From concepts to applications. *Food Research International* 136: 109502. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109502.
- Dalié, D.K.D., Deschamps, A.M., Richard-Forget, F. (2010). Lactic acid bacteria-potential for control of mould growth and mycotoxins: A review. *Food Control* 21(4): 370-380. doi: 10.1016/j.foodcont.2009.07.011.
- de Almada, C.N., Almada, C.N., Martinez, R., Sant'Ana, A. (2016). Paraprobiotics: Evidence on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. *Trends in Food Science & Technology* 58: 96-114. doi: 10.1016/j.tifs.2016.09.011.
- Elham, N., Naheed, M., Elahe, M., Hossein, M.M., Majid, T. (2022). Selective cytotoxic effect of probiotic, paraprobiotic and postbiotics of *L. casei* strains against colorectal cancer cells: *in vitro* studies. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 58: e19400. doi: 10.1590/s2175-97902022e19400.
- Fichera, G.A., Fichera, M., Milone, G. (2016). Antitumoural activity of a cytotoxic peptide of *Lactobacillus casei* peptidoglycan and its interaction with mitochondrial-bound hexokinase. *Anti-Cancer Drugs* 27(7): 609. doi: 10.1097/CAD.0000000000000367.
- Galvez, A., López, R.L., Pulido, R.P., Burgos, M.J.G. (2014). Natural antimicrobials for food biopreservation. *Food Biopreservation*, New York: Springer.
- Gill, P.A., Van Zelm, M.C., Muir, J.G., Gibson, P.R. (2018). Short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 48(1): 15-34. doi: 10.1111/apt.14689.
- Gökırmaklı, Ç., Üçgül, B., Seydim, Z. (2021). Fonksiyonel gıda kavramına yeni bir bakış: Postbiyotikler. *Gıda* 46(4): 872-882. doi: 10.15237/gida.GD21035.
- Hamad, G.M., Abdelmotilib, N.M., Darwish, A.M., Zeitoun, A.M. (2020). Commercial probiotic cell-free supernatants for inhibition of *Clostridium perfringens* poultry meat infection in Egypt. *Anaerobe* 62: 102181. doi: 10.1016/j.anaerobe.2020.102181.
- Hamad, G., Ombarak, R.A., Eskander, M., Mehany, T., Anees, F.R., Elfayoumy, R.A., Omar, S.A., Lorenzo, J.M., Abou-Alella, S.A.E. (2022). Detection and inhibition of *Clostridium botulinum* in some Egyptian fish products by probiotics cell-free supernatants as bio-preservation agents. *LWT-Food Science and Technology* 163: 113603. doi: 10.1016/j.lwt.2022.113603.
- Huang, J., Li, J., Li, Q., Li, L., Zhu, N., Xiong, X., Li, G. (2020). Peptidoglycan derived from *Lactobacillus rhamnosus* MLGA up-regulates the expression of chicken β -defensin 9 without triggering an inflammatory response. *Innate Immunity* 26(8): 733-745. doi: 10.1177/1753425920949917.

- İcier, S., Güzelcan, C., Hıdır, Ş., Türköz, B.K. (2022). Postbiyotikler ve gıda endüstrisinde kullanım alanları. *Gıda* 47(2): 252-265. doi: 10.15237/gida.GD21145.
- İncili, G.K., Karatepe, P., Akgöl, M., Kaya, B., Kanmaz, H., Hayaloğlu, A.A. (2021). Characterization of *Pediococcus acidilactici* postbiotic and impact of postbiotic-fortified chitosan coating on the microbial and chemical quality of chicken breast fillets. *International Journal of Biological Macromolecules* 184: 429-437. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.06.106.
- İncili, G.K., Karatepe, P., Akgöl, M., Güngören, A., Koluman, A., İlhak, O.İ., Kanmaz, H., Kaya, B., Hayaloğlu, A.A. (2022). Characterization of lactic acid bacteria postbiotics, evaluation *in-vitro* antibacterial effect, microbial and chemical quality on chicken drumsticks. *Food Microbiology* 104: 104001. doi: 10.1016/j.fm.2022.104001.
- İncili, G.K., Akgöl, M., Karatepe, P., Kanmaz, H., Kaya, B., Tekin, A., Hayaloğlu, A.A. (2023). Inhibitory effect of bioactive compounds derived from freeze-dried paraprobiotic of *Pediococcus acidilactici* against food-borne pathogens: In-vitro and food model studies. *Food Research International* 170: 113045. doi: 10.1016/j.foodres.2023.113045.
- Jo, D.M., Park, S.K., Khan, F., Kang, M.G., Lee, J.H., Kim, Y.M. (2021). An approach to extend the shelf life of ribbonfish fillet using lactic acid bacteria cell-free culture supernatant. *Food Control* 123: 107731. doi: 10.1016/j.foodcont.2020.107731.
- Kamilya, D., Baruah, A., Sangma, T., Chowdhury, S., Pal, P. (2015). Inactivated probiotic bacteria stimulate cellular immune responses of Catla, *Catla catla* (Hamilton) *in vitro*. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 7: 101-106. doi: 10.1007/s12602-015-9191-9.
- Kanmani, P., Yuvaraj, N., Paari, K.A., Pattukumar, V., Arul, V. (2011). Production and purification of a novel exopolysaccharide from lactic acid bacterium *Streptococcus phocae* P180 and its functional characteristics activity *in vitro*. *Bioresource Technology* 102(7): 4827-4833. doi: 10.1016/j.biortech.2010.12.118.
- Kanmani, P., Albarracin, L., Kobayashi, H., Iida, H., Komatsu, R., Kober, A.H., Ikeda-Ohtsubo, W., 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. doi: 10.1016/j.molimm.2017.07.009.
- Kareem, K.Y., Hooi Ling, F., Teck Chwen, L., May Foong, O., Anjas Asmara, S. (2014). Inhibitory activity of postbiotic produced by strains of *Lactobacillus plantarum* using reconstituted media supplemented with inulin. *Gut Pathogens* 6(1): 1-7. doi: 10.1186/1757-4749-6-23.
- Kawase, M., He, F., Miyazawa, K., Kubota, A., Yoda, K., Hiramatsu, M. (2012). Orally administered heat-killed *Lactobacillus gasseri* TMC0356 can upregulate cell-mediated immunity in senescence-accelerated mice. *FEMS Microbiology Letters* 326: 125-130. doi: 10.1111/j.1574-6968.2011.02440.x.
- Kaya, H.I., Simsek, O. (2019). Characterization of pathogen-specific bacteriocins from lactic acid bacteria and their application within cocktail against pathogens in milk. *LWT-Food Science and Technology* 115: 108464. doi: 10.1016/j.lwt.2019.108464.
- Kim, A.R., Ahn, K.B., Yun, C.H., Park, O.J., Perinpanayagam, H., Yoo, Y.J., Kum, K.Y., Han, S.H. (2019). *Lactobacillus plantarum* lipoteichoic acid inhibits oral multispecies biofilm. *Journal of Endodontics* 45(3): 310-315. doi: 10.1016/j.joen.2018.12.007.
- Kırma, İ. (2016). Gıda kaynaklı laktik asit bakterileri kullanılarak ekzopolisakkarit üretimi. İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, Türkiye, 105 s.
- Koscik, R.J., Reid, G., Kim, S.O., Li, W., Challis, J.R., Bocking, A.D. (2018). Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 Supernatant on cytokine and chemokine output from human amnion cells treated with lipoteichoic acid and

- lipopolysaccharide. *Reproductive Sciences* 25(2): 239-245. doi: 10.1177/1933719117711259.
- Kye, Y.J., Lee, S.Y., Kim, H.R., Lee, B.H., Park, J.H., Park, M.S., Ji, G.E., Sung, M.K. (2022). *Lactobacillus acidophilus* PIN7 paraprobiotic supplementation ameliorates DSS-induced colitis through anti-inflammatory and immune regulatory effects. *Journal of Applied Microbiology* 132(4): 3189-3200. doi: 10.1111/jam.15406.
- Lee, K.J., Park, H.W., Choi, E.J., Chun, H.H. (2016). Effects of CFSs produced by lactic acid bacteria in combination with grape seed extract on the microbial quality of ready-to-eat baby leaf vegetables. *Cogent Food & Agriculture* 2(1): 1268742. doi: 10.1080/23311932.2016.1268742.
- Lew, L.C., Gan, C.Y., Liong, M.T. (2013). Dermal bioactives from lactobacilli and bifidobacterial. *Annals of Microbiology* 63(3): 1047-1055. doi: 10.1007/s13213-012-0561-1.
- Li, Q., Cao, L., Tian, Y., Zhang, P., Ding, C., Lu, W., Wang, D., Ye, H., Hao, H. (2018). Butyrate suppresses the proliferation of colorectal cancer cells via targeting pyruvate kinase M2 and metabolic reprogramming. *Molecular & Cellular Proteomics* 17(8): 1531-1545. doi: 10.1074/mcp.RA118.000752.
- Liévin-Le Moal, V., Sarrazin-Davila, L.E., Servin, A.L. (2007). An experimental study and a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the antisecretory activity of *Lactobacillus acidophilus* strain LB against nonrotavirus diarrhea. *Pediatrics* 120(4): e795-e803. doi: 10.1542/peds.2006-2930.
- Lindström, C., Holst, O., Nilsson, L., Öste, R., Andersson, K.E. (2012). Effects of *Pediococcus parvulus* 2.6 and its exopolysaccharide on plasma cholesterol levels and inflammatory markers in mice. *AMB Express* 2(1): 1-9. doi: 10.1186/2191-0855-2-66.
- Liu, C., Qi, X., Li, D., Zhao, L., Li, Q., Mao, K., Shen, G., Ma, Y., Wang, R. (2023). *Limosilactobacillus fermentum* HF06-derived paraprobiotic and postbiotic alleviate intestinal barrier damage and gut microbiota disruption in mice with ulcerative colitis. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 104(3): 1702-1712. doi: 10.1002/jsfa.13057.
- 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. doi: 10.1146/annurev-food-030117-012537.
- Maghsood, F., Johari, B., Rohani, M., Madanchi, H., Saltanatpour, Z., Kadivar, M. (2020). Antiproliferative and anti-metastatic potential of high molecular weight secretory molecules from probiotic *Lactobacillus reuteri* cell-free supernatant against human colon cancer stem-like cells (ht29-she). *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* 26: 2619-2631. doi: 10.1007/s10989-020-10049-z.
- Mehling, H., Busjahn, A. (2013). Non-viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a new approach to *Helicobacter pylori* control in humans. *Nutrients* 5(8): 3062-3073. doi: 10.3390/nu5083062.
- Mehta, J.P., Ayakar, S., Singhal, R.S. (2023). The potential of paraprobiotics and postbiotics to modulate the immune system: A Review. *Microbiological Research* 127449.
- Merghni, A., Dallel, I., Noumi, E., Kadmi, Y., Hentati, H., Tobji, S., Amor, A.B., Mastouri, M. (2017). Antioxidant and antiproliferative potential of biosurfactants isolated from *Lactobacillus casei* and their anti-biofilm effect in oral *Staphylococcus aureus* strains. *Microbial Pathogenesis* 104: 84-89. doi: 10.1016/j.micpath.2017.01.017.
- Moradi, M., Tajik, H., Mardani, K., Ezati, P. (2019). Efficacy of lyophilized cell-free supernatant of *Lactobacillus salivarius* (Ls-BU2) on *Escherichia coli* and shelf life of ground beef. *Veterinary Research Forum* 10(3): 193-198. doi: 10.30466/vrf.2019.101419.2417.
- Moradi, M., Molaei, R., Guimarães, J.T. (2021). A review on preparation and chemical analysis of postbiotics from lactic acid bacteria. *Enzyme and Microbial Technology* 143: 109722. doi: 10.1016/j.enzmictec.2020.109722.

- Morais, I.M.C., Cordeiro, A.L., Teixeira, G.S., Domingues, V.S., Nardi, R.M.D., Monteiro, A.S., Alves, R.J., Siqueira, E.P., Santos, V.L. (2017). Biological and physicochemical properties of biosurfactants produced by *Lactobacillus jensenii* P 6A and *Lactobacillus gasserii* P 65. *Microbial Cell Factories* 16: 1-15. doi: 10.1186/s12934-017-0769-7.
- Nagpal, R., Wang, S., Ahmadi, S., Hayes, J., Gagliano, J., Subashchandrabose, S., Kitzman, D. W., Becton, T., Read, R., Yadav, H. (2018). Human-origin probiotic cocktail increases short-chain fatty acid production via modulation of mice and human gut microbiome. *Scientific Reports* 8(1): 12649. doi: 10.1038/s41598-018-30114-4.
- Nurko, E., Nakilcioğlu, E. (2023). Gıda endüstrisinde simbiyotikler, postbiyotikler ve paraprobiyotikler. *Gıda* 48(1): 144-159. doi: 10.15237/gida.GD22089.
- Nataraj, B.H., Ali, S.A., Behare, P.V., Yadav, H. (2020). Postbiotics-parabiotics: The new horizons in microbial biotherapy and functional foods. *Microbial Cell Factories* 19(1): 1-22. doi: 10.1186/s12934-020-01426-w.
- Parvarei, M.M., Khorshidian, N., Fazeli, M.R., Mortazavian, A.M., Nezhad, S.S., Mortazavi, A.S. (2021). Comparative effect of probiotic and paraprobiotic addition on physicochemical, chemometric and microstructural properties of yogurt. *LWT- Food Science and Technology* 144: 111177. doi: 10.1016/j.lwt.2021.111177.
- Patil, S., Sawant, S., Hauff, K., Hampp, G. (2019). Validated postbiotic screening confirms presence of physiologically-active metabolites, such as short-chain fatty acids, amino acids and vitamins in Hylak® Forte. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 11: 1124-1131. doi: 10.1007/s12602-018-9497-5.
- Ray, S., Sherlock, A., Wilken, T., Woods, T. (2010). Cell wall lysed probiotic tincture decreases immune response to pathogenic enteric bacteria and improves symptoms in autistic and immune compromised children. *Explore* 19(1): 1-5.
- Reis, J.A., Paula, A.T., Casarotti, S.N., Penna, A.L.B. (2012). Lactic acid bacteria antimicrobial compounds: characteristics and applications. *Food Engineering Reviews* 4: 124-140. doi: 10.1007/s12393-012-9051-2.
- Rincon-Delgadillo, M.I., Lopez-Hernandez, A., Wijaya, I., Rankin, S.A. (2012). Diacetyl levels and volatile profiles of commercial starter distillates and selected dairy foods. *Journal of Dairy Science* 95(3): 1128-1139. doi: 10.3168/jds.2011-4834.
- Shao, L.I., Wu, Z., Zhang, H., Chen, W., Ai, L., Guo, B. (2014). Partial characterization and immunostimulatory activity of exopolysaccharides from *Lactobacillus rhamnosus* KF5. *Carbohydrate Polymers* 107: 51-56. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.02.037.
- Siciliano, R.A., Reale, A., Mazzeo, M.F., Morandi, S., Silveti, T., Brasca, M. (2021). Paraprobiotics: A new perspective for functional foods and nutraceuticals. *Nutrients* 13(4): 1225. doi: 10.3390/nu13041225.
- Singh, R.P., Shukla, M.K., Mishra, A., Kumari, P., Reddy, C.R.K., Jha, B. (2011). Isolation and characterization of exopolysaccharides from seaweed associated bacteria *Bacillus licheniformis*. *Carbohydrate Polymers* 84(3): 1019-1026. doi: 10.1016/j.carbpol.2010.12.061.
- Singh, V.P. (2018). Recent approaches in food bio-preservation-a review. *Open Veterinary Journal* 8(1): 104-111. doi: 10.4314/ovj.v8i1.16.
- Stoyanova, L.G., Ustyugova, E.A., Netrusov, A.I. (2012). Antibacterial metabolites of lactic acid bacteria: their diversity and properties. *Applied Biochemistry and Microbiology* 48: 229-243. doi: 10.1134/S0003683812030143.
- Tenea, G.N., Barrigas, A. (2018). The efficacy of bacteriocin-containing cell-free supernatant from *Lactobacillus plantarum* Cys5-4 to control pathogenic bacteria growth in artisanal beverages. *International Food Research Journal* 25(5): 2031-2037.
- Uğur, E., Öner, Z., Bektas, A., Ulusoy, M. (2021). Paraprobiyotikler, postbiyotikler ve sağlık üzerine etkileri. *Gıda* 46(2): 428-442. doi: 10.15237/gida.GD20141.
- Valerio, F., Bavaro, A.R., Di Biase, M., Lonigro, S.L., Logrieco, A.F., Lavermicocca, P. (2020). Effect of amaranth and quinoa flours on

- exopolysaccharide production and protein profile of liquid sourdough fermented by *Weissella cibaria* and *Lactobacillus plantarum*. *Frontiers in Microbiology* 11: 967. doi: 10.3389/fmicb.2020.00967.
- Vieco-Saiz, N., Belguesmia, Y., Raspoet, R., Auclair, E., Gancel, F., Kempf, I., Drider, D. (2019). Benefits and inputs from lactic acid bacteria and their bacteriocins as alternatives to antibiotic growth promoters during food-animal production. *Frontiers in Microbiology* 10: 57. doi: 10.3389/fmicb.2019.00057.
- Wang, S., Han, X., Zhang, L., Zhang, Y., Li, H., Jiao, Y. (2018). Whole peptidoglycan extracts from the *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* M5 strain exert anticancer activity *in vitro*. *BioMed Research International* 2018: 2871710. doi: 10.1155/2018/2871710.
- Wang, K., Niu, M., Song, D., Song, X., Zhao, J., Wu, Y., Lu, B., Niu, G. (2020). Preparation, partial characterization and biological activity of exopolysaccharides produced from *Lactobacillus fermentum* S1. *Journal of Bioscience and Bioengineering* 129(2): 206-214. doi: 10.1016/j.jbiosc.2019.07.009.
- Welk, A., Patjek, S., Gärtner, M., Baguhl, R., Schwahn, C., Below, H. (2021). Antibacterial and antiplaque efficacy of a lactoperoxidase-thiocyanate-hydrogen-peroxide-system-containing lozenge. *BMC Microbiology* 21: 1-12. doi: 10.1186/s12866-021-02333-9.
- Xiao, S.D., De Zhang, Z., Lu, H., Jiang, S.H., Liu, H.Y., Wang, G.S., Xu, G.M., Zhang, Z.B., Lin, G.J., Wang, G.L. (2003). Multicenter, randomized, controlled trial of heat-killed *Lactobacillus acidophilus* LB in patients with chronic diarrhea. *Advances in Therapy* 20: 253-260. doi: 10.1007/BF02849854.
- Xu, R., Aruhan, Xiu, L., Sheng, S., Liang, Y., Zhang, H., Liu, Y., Tong, H., Du, R., Wang, X. (2019). Exopolysaccharides from *Lactobacillus buchneri* TCP016 attenuate LPS-and d-GalN-induced liver injury by modulating the gut microbiota. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 67(42): 11627-11637.
- Yi, L., Qi, T., Ma, J., Zeng, K. (2020). Genome and metabolites analysis reveal insights into control of foodborne pathogens in fresh-cut fruits by *Lactobacillus pentosus* MS031 isolated from Chinese Sichuan Paocai. *Postharvest Biology and Technology* 164: 111150. doi: 10.1016/j.postharvbio.2020.111150.