

PROBİYOTİKLERİN DOĞAL FOLAT KAYNAĞI OLMA POTANSİYELİ

Ayşe Ayda DEMİRTAŞ¹, Sevgi KAYAHAN², Makbule Gezmen KARADAĞ³

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Beslenme ve Diyet Birimi, Konya, Türkiye. [ID 0000-0002-5969-7549](#)

² Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Beslenme Destek Birimi, Antalya, Türkiye. [ID 0000-0002-9670-228X](#)

³ Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye. [ID 0000-0003-3202-3](#)

ÖZ

Yaşamsal faaliyetlerin sürdürülmesi açısından önemli olan folat, hücre bölünmesi ve deoksiribonükleik asit (DNA) sentezinde görevli olan temel bir mikrobesein ögesidir. Yetersiz folat alımı; megaloblastik anemi, nöral tüp defektleri, kardiyovasküler hastalıklar, büyüme geriliği, alzheimer gibi bazı nörolojik hastalıklar ve bazı kanser türlerinin oluşumuna sebep olmaktadır. Yetersiz folat alımı; nöral tüp defektlerine neden olması açısından tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olarak görülmektedir. Bu yüzden birçok ülkede, folik asit takviyesi veya gıdaların folik asit ile zenginleştirilmesi yoluyla nöral tüp defektlerinin önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Folatın kimyasal formu; folik asit olarak isimlendirilmiştir ve gıda takviyelerinde bu sentetik olan formu kullanılmaktadır. Folik asitin bu sentetik şekliyle yüksek dozlarda tüketilmesinin nöronal gelişim üzerinde olumsuz etkilerinin gösterildiği deneysel çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle folik asit takviyesinin güvenliği konusunda çelişkili yaklaşımlar mevcuttur. Son yıllarda bazı probiyotik bakterilerin fermentasyonu aracılığı ile gıdaların folat açısından zenginleştirilmesi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu şekilde besinlerin zenginleştirilmesinin, sentetik folik asit kullanımına karşı doğal bir alternatif olabilir. Bu derleme folat ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki etkileşimi incelemek ve probiyotik bakteriler aracılığıyla besinlerin folattan zenginleştirilmesini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Anahtar kelimeler: Probiyotik, folik asit takviyesi, besin zenginleştirme.

PROBIOTICS' POTENTIAL AS A NATURAL SOURCE OF FOLAT

ABSTRACT

Folate is a basic micronutrient that is responsible for cell division and deoxyribonucleic acid (DNA) synthesis and essential for maintaining vital activities. Insufficient folate intake causes megaloblastic anemia, neural tube defect, cardiovascular diseases, growth retardation, some neurological diseases such as alzheimer's and some types of cancer. Folate deficiency is considered as an important public health problem around the world due to its role in the development of neural tube defects. Therefore, in many countries, neural tube defects are tried to be prevented by folic acid supplements or enriching foods with folic acid. The chemical form of folate is known as folic acid, and it is used in food supplements. Experiments studies have shown that consuming folic acid in high doses with this synthetic form has a negative effect on neuronal development. As a result, there are conflicting views on the safety of folic acid supplementation. In recent years, research has been conducted on the folate fortification of foods via fermentation of some probiotic bacteria. Food fortification in this way can be a natural alternative to the use of synthetic folic acid. The purpose of this review is to investigate the interaction of folate and gut microbiota, as well as the enrichment of foods with folate by probiotic bacteria.

Key words: Probiotic, folic acid supplementation, food fortification

İletişim/Correspondence

Sevgi KAYAHAN

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Beslenme
Destek Birimi, Antalya, Türkiye

E-posta: sevgikayahan@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 30.04.2021

Kabul tarihi/Accepted: 15.06.2021

DOI: [10.52881/gsbdergi.929238](https://doi.org/10.52881/gsbdergi.929238)

GİRİŞ

Adını folium kelimesinden alan folat; formil-tetrahidropteroilglutamatlardan oluşan suda çözülebilen B grubu bir vitamindir. B₉ vitamini olarak da bilinmektedir (1). Folatın sentetik formuna folik asit (pteroilmonoglutamik asit) denilmektedir ve gıda takviyelerinde ya da zenginleştirilmiş tahıl ürünlerinde bu sentetik olan formu kullanılmaktadır (2). Folat, koyu yeşil yapraklı besinlerde meyveler ve tahıllarda doğal olarak bulunmaktadır. Bitkilerde folat sentezi plastidler, mitokondri ve kloroplastlarda gerçekleşmektedir (3). Normal erişkin bireylerin vücutlarında 5–20 mg folat bulunur. Günlük 5 µg'ın altında folat alımında, 16. haftada eritrositlerde morfolojik değişiklikler meydana gelmektedir (4).

Folatın Türkiye için önerilen yeterli alım miktarı Türkiye için hazırlanmış olan Beslenme Rehberi 2015'e göre aşağıdaki gibidir.

Tablo 1. Folat için önerilen yeterli alım miktarı (5).

Yaş/Cinsiyet	Mikrogram/gün
2–3 yaş	120
4–6 yaş	140
7–10 yaş	200
11–14 yaş	270
15-70 yaş erkek	330
15-70 yaş kadın	330
Gebeler	600
Emzirenler	500
> 70 yaş erkek	330
> 70 yaş kadın	330

Folik asit nöral tüp defektlerini önlemek için uzun yıllardır kullanılan bir vitamindir. Nöral tüp defektlerine etkisi dışında vitaminin antiinflamatuvar etkisi nedeniyle arteriyal hipertansiyonda serum homosistein düzeyini düşürme, insülin

direncini azaltma, kolorektal kanser gelişme riskini azaltma konusunda da etkili olduğu düşünülmektedir (6-8). 1990'lı yıllardan bu yana besinlerin folik asit ile zenginleştirilmesi ile ilgili çalışmalar da yapılmaktadır. Folik asit kullanımı, özellikle gebelerde yıllar içinde ciddi olarak artmıştır. Bununla birlikte folik asit suplementasyonu doğumsal defektleri yüksek oranda azaltmıştır. Tüm bunların yanında kandaki yüksek seviyedeki sentetik folik asitin doğumdan önce hücre bölünmesi ile ilişkili olarak DNA'nın metilasyonunu olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir (9). Farklı çalışmalarda folik asit takviyesi; astım, kanser, insülin direnci, otizm, dikkat eksikliği gibi problemlerle ilişkili çıkmıştır. Özellikle sınırı aşan (>45,3 nmol/L) yüksek maternal plazma folat düzeylerine sahip çocuklarda otizm riski yüksek bulunmuştur (10). Kritik dozlar ve maruz kalma süresi hakkında daha fazla araştırma yapılması gerektiği bildirilmiştir (11-14).

Laktik asit bakterileri (LAB) annenin florasından, sütünden veya dış ortamdaki bebeğe geçen ve sağlık üzerine faydalı etkileri olduğu bilinen probiyotiklerdir (15). İnsan vücuduna olan faydalı etkileri dışında endüstriyel ve biyoteknolojik çalışmalarda oldukça sık kullanılmaktadırlar. Vitamin sentezleyebilme yeteneği olan LAB'nin kullanıldığı ve besinlerin doğal olarak folattan zenginleştirildiği çalışmalar mevcuttur (16,17,18). Bu derleme, mikrobiyotada ile folat arasındaki ilişkiyi anlamak ve besinlerin folattan zenginleştirilmesini incelemek amacıyla yazılmıştır.

Folat kaynakları ve intestinal mikrobiyotada folat üretimi

Folat birçok besinin içinde doğal olarak bulunmaktadır. Özellikle koyu yeşil yapraklı sebzeler, baklagiller, portakal, greyfurt, yer fıstığı, karaciğer ve badem yüksek miktarda folat içeren besinler olarak bilinmektedir. Besinlerle dışarıdan alınabildiği gibi kalın bağırsak mikrobiyotasında bakteriler tarafından da sentezlenebilmektedir (19). İntestinal mikrobiyotanın elektrolit ve minerallerin emilimini sağlaması yanında kısa zincirli yağ asitlerini ve bazı vitaminleri sentezlemek gibi görevleri de vardır (20). Çoğunlukla ince bağırsağın proksimal kısmında emilen diyetsel kaynaklı vitaminlerin aksine, mikrobiyal kaynaklı vitaminlerin çoğu kolonda sentezlenmektedir. Mikrobiyotada üretilen vitaminlerin özellikle lokalize epitel hücrelerin homeostazına ve sistemik vitamin düzeylerine katkı sağladığı bildirilmiştir (19). Kolon folat için ana depo kaynağı olarak görülmektedir. Hayvan deneylerine dayanan bir çalışmada kolonik bakteri hücreleri tarafından üretilen folatın diyetsel alımın üstüne çıktığı ve konakçı folat düzeyini etkilediği bildirilmiştir. Bu çalışmada folat gereksiniminin yaklaşık %18.0'inin bağırsak mikrobiyotası tarafından üretildiği tahmin edilmektedir (21). Ayrıca bunu destekleyen başka bir çalışmadan elde edilen bulgular, bebeklerinin kalın bağırsağında mikrobiyal olarak sentezlenen folat miktarının, konağın folat durumunu potansiyel olarak etkilemek için yeterince yüksek olduğunu göstermiştir (22). Bakteriler tarafından bol miktarda üretilen folat, en yüksek hızla emilebilen monoglutamat formundadır. Folat üretimi çoğunlukla *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* tarafından gerçekleşmektedir. Bifidobakterilerin folat sentezine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada etoburlar ve balarısından izole

edilen organizmaların folat üretme kabiliyetinin olmadığı; folat üretiminin, primatlara, özellikle de insana özgü bir durum olduğu ve folat üretim kapasitesinin konakçının tükettiği diyet ile yakından ilişkili olduğu tespit edilmiştir (23). Her Laktobasil türü folat üretme yeteğine sahip değildir. Yoğurdun temel starter kültürü olan *Streptococcus thermophilus*, ve *Lactobacillus delbrueckii ssp bulgaricus* türlerinin diğer türlere göre üretim miktarlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (24). Özellikle *S. thermophilus* ve/veya *L. bulgaricus* ile kombinasyonunun üretilen folat miktarında en üst düzeyde artış sağladığı bildirilmiştir (25). Bununla ilgili yapılan bir çalışmada *S. thermophilus* suşlarında folat biyosentezi için gerekli olan genlerin varlığı tüm suşların potansiyel bir folat üreticisi olduğunu doğrulamış ve 6 saatlik fermentasyon sonrası biriken folat miktarlarının başlangıçtakine göre yaklaşık 1-3 kat olduğu bildirilmiştir (26). 1 litre sütte yaklaşık 20-50 µg folat bulunurken 1 litre yoğurta 110 µg'a kadar folat bulunmaktadır (27). Sadece *Lactococcus lactis* ve *S. thermophilus* değil *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus plantarum* da folat içermeyen besiyerinde CDM (Kimyasal Olarak Belirlenmiş Besiyeri) folat üretme yeteneğine sahiptir. Folat üreten Laktobasillus bakterilerine diğer bir örnek de *S. thermophilus* ve *Bifidobacterium animalis* kombinasyonudur. Bu kombinasyonla 12 saatlik fermentasyon sonrası yoğurta 5 metilen tetra hidro folat (5-MTHF) üretimi 6 kat artmıştır (15).

Streptococcus gallolyticus subspecies macedonicus geleneksel peynirlerde bulunan bir laktik asit bakterisi olarak bilinmektedir. *S. gallolyticus macedonicus* CRL415 tarafından folat biyosentezinde yer

alan genlerin ekspresyonu üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, 6 saatlik fermantasyondan sonra folat konsantrasyonunu büyük ölçüde artmıştır. Bu miktarın başlangıçtakine göre 1.42 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (28,29).

Laktik asit bakterileri kullanılarak imal edilen probiyotik yoğurt gibi fermente süt ürünlerinde bakterilerin folat üretimi, ortamdaki para aminobenzoik asit (pABA) varlığına, ortamın pH'ına ve kullanılan suşa bağlı olarak değişmektedir. pABA folat biyosentezinin yapı taşlarından biridir. Ortama 1-100 µM ilave edilmesinin *L. lactis* tarafından üretilen folat miktarını artırdığı gösterilmiştir (30). Süt fermantasyonu sırasında, pH 5.0 değerine yaklaştığında büyüme hızı azalmaktadır (26). Yapılan çalışmalarda bakterilerin düşük pH'da daha yüksek miktarda folat üretebildikleri bildirilmiştir (pH 5.0 - 6.9) (25,29,31). Ayrıca 6-hidroksimetil-7,8-dihidropterin pirofosfat (DHPPP) üretimi folat üretiminin kilit noktasıdır. Türlerin karşılaştırıldığı bir gen dizilimi çalışmasında *L. lactis* gibi *L. delbrueckii*, *Limosilactobacillus reuteri*, *Lactobacillus helveticus* ve *Limosilactobacillus fermentum* türlerinde DHPPP biyosentezi için gerekli genlerin bulunduğu bildirilmiştir (32).

Laktik asit bakteri ailesinden olan Bifidobakteriler glikozu parçalayarak laktik asit ve asetik asit üretebilirler. *Bifidobacterium* cinsinin 39 türü kapsadığı bildirilmiştir (33). *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis DN- 173010*, *Bifidobacterium longum* gibi suşları vardır. Bazı suşlar tiamin, riboflavin, piridoksin, nikotinik asit, biotin, B₁₂ vitamini ve folat üretebilmektedir (27).

Bifidobakteri suşlarının düşük folat içeren ya da folatsız ortamda folat üretme kabiliyetleri değerlendirildiğinde tüm *B. bifidum* ve *B. infantis* suşlarının yüksek, *B. breve*, *B. adolescentis*, *B. longum* suşlarının ise düşük folat tükettiği bulunmuştur (19). Bakteriler suşa göre farklı düzeylerde folat üretebilmektedirler ancak bu üretim miktarının besi ortamının içeriğiyle ve ortamın fizyolojik koşullarıyla yakından ilişkili olduğu tespit edilmiştir (32). Antibiyotik duyarlılığı, bağırsak hücrelerine yapışma özelliği, besi yerinin özeliği, hangi karbonhidrat kaynağını tükettiği, gastrointestinal enzimlere direnç gösterme durumu gibi etkenler folat üretim miktarını etkilemektedir (28).

Besinlerin probiyotik mikroorganizmalar aracılığı ile folik asitten zenginleştirilmesi

Vitamin üreten mikroorganizmaların kullanımı, sentetik olarak üretilen ve takviye olarak kullanılan besin zenginleştirmeye karşı daha doğal bir alternatif olarak değerlendirilebilmektedir. Böylece öngörülemeyen bazı yan etkilere karşı daha güvenilir bir yöntem olarak kabul edilebilmektedir (35). Yapılan deneysel çalışmalarda mikroorganizmalar tarafından doğal olarak üretilen folatın, kişilerin sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olmadığı bildirilmiştir (14,25). Sütün folik asit açısından fakir bir kaynak olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte fermentasyon aracılığı ile folik asit açısından zenginleştirme için potansiyel bir besindir. Bunun yanında karpuz ve salatalık suyunun da folat açısından fakir kaynaklar olmalarına rağmen bakterilerin çoğalması için uygun bir besi yeri niteliği taşıdığı bildirilmiştir (37). Besin zenginleştirme ile ilgili yapılan bir çalışmada *Lactococcus lactis ssp cremoris*'in yağsız süt ve meyve

suyunda folat üretimi değerlendirilmiş, çalışmanın sonunda besiyeri içeriğine para-aminobenzok asit, sorbitol, mannitol eklendiğinde ve uygun sıcaklık koşulları sağlandığında *Lactococcus lactis ssp cremoris*'in folat üreterek bu besinlerin folat açısından zenginleşmesini sağladığı gösterilmiştir. Süt için 164 ng/ml, salatalık ve karpuz suyu için de 60 ng/ml gibi miktarlar elde edilmiştir (37). Fermente süt ürünlerini zenginleştirilmesi üzerine yapılan başka bir çalışmada 55 tane farklı *Lactobacillus* türü bakteri kullanılmış, bunlardan 30 tanesi besi ortamında folik asit olmadığı için yaşayamamış, 25 tane *Lactobacillus* türü ile devam edilen çalışmada, ortamda en yüksek folat üreten suşun *Lactobacillus amylovorius CRL887* olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada yoğurttaki folat değerinin 260 µg/L'a ulaşması, bu organizma sayesinde yoğurdun doğal olarak folattan zenginleştirilmesi açısından dikkat çekmiştir (25). Mısırdaki yaş ortalamaları 11 olan 24 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada, çocuklar 2 gruba ayrılmıştır; 42 gün boyunca 1. gruba *Lactobacillus acidophilus* (La1) 10^{12} kob içeren probiyotik özellikli bir yoğurt, diğer gruba da klasik yoğurt verilmiştir. Bu çalışmanın sonunda probiyotik özellikli yoğurt tüketen çocuklarda hemoglobin, hematokrit ve kırmızı kan hücre sayısı diğer gruba göre anlamlı derecede artmış, yine plazma B₁₂ ve folat konsantrasyonlarının artmasıyla homosistein seviyeleri de anlamlı düzeyde azalmıştır (38). Folat eksikliği olan fareler üzerinde yapılan başka bir çalışmada LAB aracılığı ile folatla zenginleştirilmiş fermente sütün yetersizlik oluşturulmuş farelerde plazma folat konsantrasyonlarını yükseltip homosistein düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (39).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Folat eksikliğinde vücutta metabolik faaliyetler aksamakta, bağışıklık sistemi başta olmak üzere birçok sistemde çeşitli sağlık sorunları ortaya çıkmaktadır. Kolon mikrobiyotasının özellikle B grubu vitaminlerini sentezleyebildiği uzun zamandır üzerinde çalışılan bir konu olmuştur. Folik asit üreten probiyotik bakterilerin kullanıldığı fermente gıdaların tüketilmesi dışarıdan folik asit suplementasyonuna gerek kalmadan eksikliğin tedavi edilmesini sağlayabilir. Bazı çalışmalara göre sentetik folik asit suplementasyonun kanser ve alerjik olaylar (astım, atopik dermatit vb.) ve otizm ilişkisinden dolayı gıdalara folat üreten probiyotik bakterilerin eklenmesinin daha güvenli olduğu sonucuna varılabilir. Probiyotiklerin insan sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini bildiren çalışmalar olmasına karşın, daha iyi tanımlanmış probiyotik bakteriler ile, daha geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Sınırlılıklar: Konuyla ilgili daha iyi tanımlanmış geniş kapsamlı planlanmış daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Araştırma katkı Oranı Beyanı

Araştırma konusunun bulunması: AAD
Konu ile ilgili literatür taraması: AAD,SK
Literatür derlemesi: SK
Sonuç kısmının tamamlanması: MGK

Maddi Destek/Teşekkür

Bu derleme için herhangi bir finansal destek, bağış, akademik ve/veya teknik yardım kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *Eur J Cancer Prev.* 1997; (6)1:43-5.
2. Sanderson P, McNulty H, Mastroiacovo P, McDowell I.FW, Melse-Boonstra A, Finglas PM, et al. Folate bioavailability:UK food standards agency workshop report. *Br J Nutr.* 2003; 90(2):473–9.
3. Hanson AD, Gregory JF. Folate biosynthesis, turnover, and transport in plants. *Annu Rev Plant Biol.* 2011; 62:105-25.
4. Victor Herbert MD. Recommended dietary intakes (RDI) of folate in humans1-3, *Am J Clin Nutr.* 1987; 45(4):661-70.
5. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk sağlığı Kurumu. Türkiye Beslenme Rehberi TÜBER Yayın No:1031, Ankara 2019.
Erişim:https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Turkiye_Beslenme_Rehberi_TUBER_18_04_2019.pdf (11.06.21)
6. Burr NE, Hull MA, Subramanian V. Folic Acid Supplementation May Reduce Colorectal Cancer Risk in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2017; 51(3):247-53.
7. Baszczuk A, Thielemann A, Musialik K, Kopczynski J, Bielawska L, Dzumak A, et al. The Impact of Supplementation with Folic Acid on Homocysteine Concentration and Selected Lipoprotein Parameters in Patients with Primary Hypertension. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2017; 63(2):96-103.
8. Dehkordi EH, Sedehi M, Shahraki ZG, Najafi R. Effect of folic acid on homocysteine and insulin resistance of overweight and obese children and adolescents. *Adv Biomed Res.* 2016;5:88.
9. Wiens D, DeSoto MC. Is High Folic Acid Intake a Risk Factor for Autism? *Brain Sci.* 2017; 7(11):149.
10. Harlan De Crescenzo A, Panoutsopoulos AA, Tat L, Schaaf Z, Racherla S, Henderson L, et al. Deficient or Excess Folic Acid Supply During Pregnancy Alter Cortical Neurodevelopment in Mouse Offspring. *Cereb Cortex.* 2021; 31(1):635-49.
11. Silva C, Keating E, Pintod E. The impact of folic acid supplementation on gestational and long term health: Critical temporal windows, benefits and risks. *Porto Biomed J.* 2017; 2(6):315–32.
12. DeSoto MC, Hitlan R. Synthetic folic acid supplementation during pregnancy may increase the risk of developing autism. *J Pediatr Biochem.* 2012; 2:251–61.
13. Raghavan R, Fallin MD, Wang X. Maternal plasma folate, vitamin B12 levels and multivitamin supplementation during pregnancy and risk of Autism Spectrum Disorder in the Boston Birth Cohort. *FASEB J.* 2016; 30:151–6.
14. Valera-Gran D, Navarete-Munoz EM, Garcia de la Hera M, Fernandez-Somoano A, Tardon A, Ibarluzea J, et al. Effect of maternal high dosages of folic acid supplements on neurocognitive development in children at 4–5 years of age: The prospective birth cohort Infancia Medio Ambiente (INMA) study. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106(3):878–87.
15. LeBlanc JG, Laino JE, Juarez del Valle M, Vannini V, Van Sinderen D, Taranto MP, et al. B-Group vitamin production by lactic acid bacteria – current knowledge and potential applications. *J Appl Microbiol.* 2011; 111(6):1297-309.
16. Aryana KJ. Folic acid fortified fat-free plain set yoghurt. *Int J Dairy Technol.* 2003; 56(4):219-22.
17. Lin MY, Young CM. Folate levels in cultures of lactic acid bacteria. *Int Dairy J.* 2000; 10:409–13.
18. Laiño JE, Juarez del Valle M, Savoy de Giori G, LeBlanc JG. Development of a high folate concentration yogurt naturally bio-enriched using selected lactic acid

- bacteria. *LWT Food Sci Technol.* 2013; 54:1–5.
19. Rossi M, Amaretti A, Raimondi S. Folate Production by Probiotic Bacteria. *Nutrition.* 2011; 3(1):118-34.
 20. Rowland I, Gibson G, Heinken A, Scott K, Swann J, Thiele I, et al. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components. *Eur J Nutr.* 2018; 57(1):1-24.
 21. Asrar FM, O'Connor DL. Bacterially synthesized folate and supplemental folic acid are absorbed across the large intestine of piglets. *J Nutr Biochem.* 2005; 16(10):587–93.
 22. Kim TH, Yang J, Darling PB, O'Connor DL. A large pool of available folate exists in the large intestine of human infants and piglets. *J Nutr.* 2004;134(6):1389-94.
 23. D'Aimmoa M R, Modest M , Mattarelli P, Biavat B, Andlid T. Biosynthesis and cellular content of folate in bifidobacteria across hostspecies with different diets. *Anaerobe.* 2014; 30:169-77.
 24. LeBlanc JG, Savoy de Giori G, Smid EJ, Hugenholtz J, Sesma F. Folate production by lactic acid bacteria and other food-grade microorganisms. *J Appl Microbiol.* 2007; 329-39.
 25. Laiño JE, Valle MJ, Savoy de Giori G, LeBlanc JG. Applicability of a *Lactobacillus amylovorus* strain as co-culture for natural folate bio-enrichment of fermented milk. *Int J Food Microbiol.* 2014; 191:10-6.
 26. Khalili M, Rad AH, Khosroushahi AY, Khosravi H, Jafarzadeh S. Application of Probiotics in Folate Bio-Fortification of Yoghurt. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2020; 12(2):756-63.
 27. Özden A. Probiyotik “Sağlıklı Yaşam İçin Yararlı Dost Bakteriler”. *Güncel Gastroenteroloji.* 2013; 17(1):22-38.
 28. Laiño JE, Levit R, de Moreno de LeBlanc A, Savoy de Giory G, LeBlanc JG. Characterization of folate production and probiotic potential of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *macedonicus* CRL415. *Food Microbiol.* 2019; 79:20-6.
 29. Meucci A, Rossetti L, Zago M, Monti L, Giraffa G, Carminati D, et al. Folate biosynthesis by *Streptococcus thermophilus* during growth in milk. *Food Microbiol.* 2018; 69:116-22.
 30. Sybesma W, Starrenburg M, Tijsseling L, Hoefnagel MHN, Hugenholtz J. Effects of cultivation conditions on folate production by lactic acid bacteria. *Appl Environ Microbiol.* 2003; 69(8), 4542–8.
 31. Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, Zanoni S, Matteuzi D, Rossi M. Folate Production by Bifidobacteria as a Potential Probiotic Property. *Appl Environ Microbiol.* 2007;73(1):179-85.
 32. Wu Z, Wu J, Cao P, Jin Y, Pan D, Zeng X, et al. Characterization of probiotic bacteria involved in fermented milk processing enriched with folic acid. *J Dairy Sci.* 2017;100(6): 4223-9.
 33. Turroni CF, van Sinderen D, Ventura M. Genomics and ecological overview of the genus *Bifidobacterium*. *Int J Food Microbiol.* 2011; 149(1):37-44.
 34. D'Aimmo MR, Mattarelli P, Biavati B, Carlsson NG, Andlid T. The potential of bifidobacteria as a source of natural folate. *J Appl Microbiol.* 2012; 112(5): 975–984.
 35. LeBlanc JG, Milani C, Savoy de Giori G, Sesma F, van Sinderan D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Curr Opin Biotechnol.* 2013; 24(2):160-8.
 36. Scott JM. Folate and vitamin B 12. *Proc Nutr Soc.* 1999; 58(2):441–8.
 37. Gangadharan D, Nampoothiri KM. Folate production using *Lactococcus lactis* ssp *cremoris* with implications for fortification of skim milk and fruit juices. *Food Science and Technology.* 2011; 44(9):1859-64.
 38. Mohammad MA, Molloy A, Scott J, Hussein L. Plasma cobalamin and folate and their metabolic markers methylmalonic acid and total homocysteine among Egyptian children before and after nutritional

supplementation with the probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* in yoghurt matrix. *Int J Food Sci Nutr.* 2006; 57(7/8):470-80.

39. Laiño JE, Zelaya H, Juárez del Valle M, Savoy de Giori G, LeBlanc JG. Milk

fermented with selected strains of lactic acid bacteria is able to improve folate status of deficient rodents and also prevent folate deficiency. *J Funct Foods.* 2015; 17:22-32.