



Derleme / Review

Mikrobiyom, Kefir ve Yaşlanma

Gülgün Gündüz^a

^a Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Fen Edebiyat Fakültesi, Akdeniz Üniversitesi, Antalya. Türkiye,

MAKALE BİLGİSİ

Gönderilme Tarihi:

23.10.2017

Revizyon:

06.12.2017

Kabul:

24.12.2017

Sorumlu Yazar:

Gülgün Gündüz

gulgungunduz@akdeniz.edu.tr

Anahtar Kelimeler:

Mikrobiyom, Probiyotik, Kefir,

Yaşlılık, Sağlık

ÖZET

İnsan mikrobiyomu araştırmaları, sağlığın ve hastalıkların mikrobiyomla olan ilişkisine dair yeni veriler sağladıkça, bu ilişkinin önemi giderek artmaya başlamıştır. Diğer taraftan, ortalama yaşam süresinin artmasıyla birlikte, “nasıl sağlıklı oluruz?” sorusu, şimdi “nasıl sağlıklı yaşlarız?” haline dönüşmüştür. Çünkü bu sorunun cevabına yaklaştığımızda, öncelikle sağlıklı ve başarılı yaşlanacağımız gibi, aynı zamanda yaşlılık hastalıklarını geciktirme, acı çekme süreçlerini azaltma, ekonomik kaybı azaltma, yatağa bağımlılığı azaltma, hayattan daha çok zevk alma gibi pozitif sonuçlar da kazanacağız. Bunları yapmak da tercih edilebilir ve kolay bir yol olan yalnızca probiyotik alımı ile mümkün olabilir.

© 2017 Bulent Ecevit Üniversitesi Her hakkı saklıdır.

Microbiome, Kefir and Aging

Gülgün Gündüz^a

^a Molecular Biology Department, Art & Science Faculty, Akdeniz University, Antalya, Turkey.

ARTICLE INFORMATION

Date of Submission

23.10.2017

Revision:

06.12.2017

Accepted:

24.12.2017

Correspondence Author:

Gülgün Gündüz

gulgungunduz@akdeniz.edu.tr

Key Words:

Microbiome, Probiotic, Kefir,

Aging, Healthspan

ABSTRACT

With the new data about connection of microbiome with health and illnesses come from human microbiome studies, the importance of this relationship is increasing. On the other hand, with the increased mean lifespan there are some questions like, how do we live more healthfull? How can we age in a more healthy way? Once we get the answers, we will probably age healthy and succesfully, and then get positive consequences such as postponing aging illnesses, decreasing the suffering, reducing the economical loss, reducing bed dependence, and getting more appreciation. All these may be possible by taking probiotics, which is a more preferred and easy way.

© 2017 Bulent Ecevit University All rights reserved.

Mikrobiyom

Vücut yüzeylerinde yer alan mikrobiyal ekosistemler sağlığı korumada veya hastalığa sebep olmada çok önemli rol oynar. İnsan mikrobiyomu da barındırılan bu hücrelerin genlerinin toplamından oluşur. Mikrobiyom vücuttaki mikroplar topluluğu olarak da tanımlanır. Yani insan mikrobiyomu, insan vücudu içinde ve üzerinde yaşayan trilyonlarca mikrobun topluluğudur. Mikrobiyom ve mikrobiyota birbirlerinin yerine de kullanılabilir (1). İnsan sindirim sistemi mikrobiyomu ökaryotlar, virüsler, arkealar ve çoğunlukla bakterilerden oluşan karmaşık bir topluluktur. Bunların çoğu bağışıklık, metabolizma ve beslenmede önemli roller oynar. Mikrobiyomun topluluk yapısı, doğum sırasında alınan bakteriler, beslenme, coğrafya, cinsiyet, konak genetiği ve yaş gibi pek çok faktörle belirlenir. Ayrıca bireyin mikrobiyomu göreceli olarak aynı kalsa da, değişen zamanla birlikte değişiklik gösterebilir (2). Sindirim sistemindeki mikroorganizma topluluğu ve insan sağlığı arasındaki ilişki son derece karışıktır. Bağırsak bakterileri besin sindirimine, vitamin üretimine, bağışıklık sistemi düzenlemesine, glikoz seviyesini ve metabolizmayı düzenlemeye, hastalık yapıcı mikroorganizmalardan korunmaya yardım eder. Ayrıca son zamanlarda daha fazla konuda etkileri olabildiği ortaya çıkmaya başlamıştır. Örneğin, kanser, diyabet vb. hastalıklara yakalanmada ve/veya tedavisinde, obezitede, ruh hali ve davranışlarımızda önemli etkilere sahip oldukları bulunmuştur. Beslenmenin, bağırsaktaki mikrobik topluluklar üzerinde çok büyük bir etkisi vardır. Bütün bir ekosistem yeni bir beslenme düzenine geçişin ilk 24 saatinde bile değişebilir. Yeni besin alımından bazı bakteriler yarar sağlarken, bakteri türlerinin dağılımı değişebilir. Farklı besinler içeren bir diyetin bağırsaklarda farklı içeriğe sahip mikrobiyom oluşturacağı ve daha sağlıklı olmayı mümkün kılabileceği bildirilmiştir (1-4).

Probiyotikler yeterli miktarda olduklarında konakta gastrointestinal homeostaz ve genel konak sağlık yararı sunan canlı mikroorganizmalardır (3). Probiyotikler yani yararlı bakteriler, bağırsak florasını düzenleyerek canlıyı pek çok ciddi hastalıktan korur, antibiyotiğin zararlarını minimuma indirir, K ve B vitaminlerinin üretilmesine destek olur, bağırsak duvarındaki boşluklara yerleşerek hastalıklara neden olan zararlı bakteri ve toksinlerden korur, kanseri önleyici ve tedavi edici etkileri vardır. Araştırmalar batılılaşma arttıkça bir anlamda “steril iyidir” anlayışı ile mikrobiyal çeşitliliğin azaldığını göstermektedir. Bakteriye çeşitlilik ile sanayileşme, diyabet, astım,

obezite ve kanser gibi hastalıklar arasında bir bağ olduğu bildirilmektedir. Düşük bakteri çeşitliliğinin hastalıklara sebep olabildiği ve yararlı bakterilere sahip bazı kanser hastalarının tümörlerinde daha çok kanserli hücre öldüren bağışıklık sistemi hücresi bulunduğu tespit edilmiştir. Örneğin, bir hastanın mikrobiyomunun bozulması, hastanın kanser tedavisine yanıt verme kabiliyetini de bozabileceğini göstermiştir. Araştırmacılar beslenme ve probiyotiklerin yeni tipleri sayesinde bağırsak mikrobiyomunun modülasyonuna dayanan önleyici ve tedavi edici tamamen yeni probiyotik türleri test etmeye odaklanmıştır. Mikrobiyomlar prebiyotik bakterilerin çoğalmasını sağlayan besinler olan prebiyotikler, probiyotik bakteriler, antibiyotikler, dışkı nakli ve sinbiyotik besin (prebiyotik ve prebiyotikleri birlikte bulunduran) içeren diyet değişiklikleri ile kolayca manipüle edilebildiğinden, mikrobiyomu değiştirmek, pek çok sağlık sorunu için kontrol edilebilir bir yaklaşım sunabilir. Kişide probiyotik düzeyini arttırmak stres ve depresyonu büyük ölçüde engelleyebilir (5). Hastanın mikrobiyomu daha iyi olacak şekilde yeniden düzenlenebilirse, tedaviye daha iyi yanıt oluşabilir. Bu çok umut verici bir durumdur. Çünkü bağırsak mikrobiyomunu değiştirmek kişinin genomunu değiştirmekten daha kolaydır. Probiyotikler fonksiyonel besinlerin bileşenidir. Son zamanlarda probiyotikler ve sindirim sistemi üzerinde yürütülen araştırmalar probiyotiklerin moleküler etkileri ve kişinin sağlığı konusundaki ilişkileri hakkında detaya odaklanarak, önleyici ve tedavi edici müdahaleler geliştirmek için kullanılabilir olmalarına çalışmaktadır (6-9).

Bağırsakta bulunan mikrobiyotanın metabolik aktivitelerinin büyük çoğunluğunu anaerob bakteriler sağlar. Probiyotik bakterilerin etkili olabilmeleri gastrointestinal sistemde ve epitel hücre duvarlarında koloni oluşturmalarına bağlıdır. Probiyotik bakteriler mukozadan salgılanan mukoz madde içerisinde çoğalabilir. Bu salgı içerisindeki münin maddesini enerji kaynağı olarak kullanabilirler (10, 11). Probiyotik bakterilerin büyük çoğunluğu bağırsak hücrelerine tutunabilir ve sindirim sistemini kolonize eder. Kolonizasyon yeteneği oldukça önemlidir. Çünkü böylelikle bağırsak patojenik mikroorganizmalarına karşı savaşılabılır ve immün sistemi uyarabilir. Mikrobiyomun mikrobiyal içeriğinin değişmesi yararlı ve zararlı mikroorganizmaların dağılımı arasında bir dengesizliğe sebep olabilir. Bu da disbiyoz olarak bilinir. Disbiyoz obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıkları, enflamatuvar bağırsak hastalığı ve atopik hastalıkları içeren çeşitli rahatsızlıklara hassasiyeti etkiler. Son yıllarda

sağlıklı sindirim sistemi bakteriyel bileşimini ve bağırsak fonksiyonlarını tamir etmede probiyotik kullanımı, önerilen bir yaklaşımdır. Bu amaçla yeni bakteriyel suşlar bulunması hedeflenmektedir. En çok çalışılmış laktobasiller arasında laktik asit bakterileri ana probiyotik mikroorganizmalardır (12).

Kefir

Kefir asidik, viskoz, hafif efervesan, düşük alkol içeren fermente bir içecektir. Kefir danesi olarak bilinen esnek, çözünmeyen protein ve polisakkarit matriks içinde gömülü bakteriler ve mayaların sayesinde elde edilir. Kefir daneleri kompleks şekerler, çeşitli polisakkaritler ve protein matriksi içinde yerleşmiş bulunan laktik asit bakterileri (LAB), asetik asit bakterileri ve mayalardan oluşmuş çok ilginç biyolojik varlıktır, kompleks bir topluluktur. Kefiran olarak bilinen çözünmeyen polisakkarit matriks glikoz ve galaktozdan oluşmuştur. Bu karbonhidrat bakteri orijinlidir ve matriksteki bazı laktobasiller tarafından üretilir. LAB'leri kesin besinsel ihtiyaçları bulunan ve havayı tolere edebilen anaeroplardır. Kefirden mayaların pek çok çeşidi (*Saccharomyces sp.*, *Kluyveromyces sp.*, *Candida sp.*, *Mycotorula sp.*, *Torulasporea sp.*, *Cryptococcus sp.*, *Pichia sp.* vb.) ve LAB'leri (*Lactobacillus sp.*, *Lactococcus sp.*, *Leuconostoc sp.*, vb.) izole edilmiştir (13, 14, 15). Kefir danelerindeki mikroorganizmalar zayıf organik asitler, antibiyotikler ve çeşitli bakteri öldürücüler üretme kapasitesine sahiptir. Bu maddeler patojenik mikroorganizmalar üzerinde öldürücü etkilere sahiptir (16, 17).

Kökeni Kafkas dağları olduğuna inanılan kefir, pek çok ülkede üretilmektedir, kephir, kiaphur, kefer, knapan, kepi ve kipi gibi farklı isimlerle adlandırılmaktadır (18). Kefir ismi Türkçe'de mutluluk, hoşnutluk anlamına gelen keyf sözcüğünden türemiştir (15, 19). Probiyotik bakteri ve mayaların oluşturduğu kompleks bir yapı olan kefir daneleri 1 mm ile 6 mm arasında değişen boyutlardadır, düzgün bir şekli yoktur, patlamış mısıra veya karnabahara benzer görünümde, beyaz veya sarı renktedir (20, 21). Kefir laktozu laktik asite çeviren laktik asit bakterilerine sahip olduğundan bağırsaklarında laktaz ya da beta galaktozidaz enzimi yetersiz, laktoz intoleransı olan kişiler de kefiri rahatlıkla tüketilebilir (6, 16).

Kefir daneleri suda çözünmezler. Kefir danesinin en önemli özelliği fermentasyon bittiğinde süzülüp tekrar kullanılabilmesidir. Kefir yaklaşık 24 saatte 20-25°C'de üretilir, 4°C'de muhafaza edilir

(16). İnek, keçi, koyun, hindistan cevizi, pirinç, soya sütü ve incirden kefir yapılabilir. Bunlar arasında en çok tercih edilen ise inek sütüdür. Kefir danelerinin fermentasyonu sonucu laktik asit, asetik asit, CO₂, alkol ve aromatik bileşikler oluşur. Tüm bu bileşenler kefirin gazlı ve asidik bir içecek olmasını sağlar. Farklı bölge ve kaynaklardan elde edilen kefir danelerinin mikrobiyal ve biyokimyasal içeriğinin de farklı oldukları bildirilmiştir (20). Kefir daneleri bakteri ve mayaların simbiyotik ilişki içinde oldukları eşsiz bir ekosistemdir. Kefir kaynağına bağlı olarak 50'den fazla çeşitte bakteri ve maya türlerini içerebilir (19, 22). Probiyotik içecek kefire atfedilen pek çok sağlık yararı bulunur. Bunlar arasında öncelikle kefirin bir besin olması, vitamin üretimi sağlama, bağışıklık sistemini düzenlemesi, antiinflamatuar, antibakteriyel, antikanserijen, antidiyabetik, antialerjik, antioksidatif, antienotoksik etkilere sahip olması, kan basıncını düzenleme, kolesterol düşürme, apopitoza karşı koruma, kemik kütlesi artışı sağlama vb. etkileri bulunmaktadır. Çok geniş bir yelpazede sağlığı iyi yönde etkileyen bir besindir/içecektir (17, 23).

Bir çalışmada, kefir danelerinden izole edilen bir laktobasil suşu olan *Lactobacillus kefir* LKF01 DSM32079'un insan dışkı analizleri ile belirlenebilecek şekilde, sindirim sistemi mikrobiyaya içeriğini düzenleyebilen güçlü bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada *Lactobacillus kefir* LKF01'nin yüksek kolonize olabilmeye yeteneğine sahip olarak, doğrudan proenflamatuar cevap ve gastrointestinal hastalıkların başlangıcında yer alan birkaç bakteriyel cinsin belirgin ölçüde azalmasına neden olduğu bulunmuş ve bunun yeni bir probiyotik ürün olabileceği bildirilmiştir (12). Başka bir çalışmada ise kefirin K562 ve LMS hücre hatlarına karşı NKC'leri uyarmaksızın sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (24). Probiyotik olarak kefir dezavantaja da sahiptir. Öncelikle kefirin doğası değişkendir. Bu, kefirin üretildiği her yerde belli bir standarda uymaksızın farklı içeriklere sahip olabileceğini ve hatta aynı yerde üretilenlerinin bile zamanla farklı mikrobiyal içeriğe dönüşebilecek olmasıdır. Bu değişkenlik özellikle evde dane ile kefir üretiminde çok daha belirgindir. Bunu yenmek için kefirin belli standartlar altında endüstriyel üretimine geçilmesi gerekliliği çıkmıştır. Endüstriyel kefir ise yalnızca tek kullanımlık kefir başlatıcı (starter) kültürü ile yapılabilmektedir. Yani evdeki gibi daneler alınarak tekrar tekrar kullanılamamaktadır. Çünkü başlatıcı kültür sağlık yararı bilinen belli başlı bazı kefir bakterilerinin mikrobiyolojik olarak izole edilip sonra çok miktarda üretilerek, en sonra da hepsinin belli

oranlarla bir araya getirilip hazırlandığı başlatıcı liyofilize mikroorganizma topluluğudur. Bunun içindeki bakteri çeşitliliği daha azdır ve hiç maya bulundurmaz. Bu endüstriyel üretim tarzının evlerde uygulanabilmesi için marketlerde yoğurt mayasında olduğu gibi liyofilize edilmiş kefir başlatıcı kültürleri de satılmaya başlamıştır. Kefirin başka bir dezavantajı da tadının ekşimsi olması nedeniyle herkesin içmek istemeyebileceği ya da içemeyecek oluşudur (15). Bu nedenle içimini kolaylaştırmak için meyveli tadı olanları da piyasada bulunmaktadır. Kefir gibi fermente gıdaların iyi sağlık etkisi getirisi olması bakımından düzenli tüketim önerisi giderek artmaktadır (25).

Yaşlanma

Özellikle gelişmiş ülkeler başta olmak üzere nüfus dinamikleri değişmektedir. Her ülkede farklı olsa da dünyadaki yaşlı insan sayısı giderek artmaktadır. Öte yandan, genel yaşam süresi ile sağlıklı yaşam süresi arasında süre farkı vardır. Özellikle kişilerin ömrünün sonuna doğru hastalıklar ve bakıma muhtaçlık artabilir. Bu yılların da sağlıklı yaşam süresine katılmasını herkes ister. Böylelikle de aktif ve başarılı yaşlanarak acı verici kayıpların önüne geçilmesi istenir. Bu öncelikle sağlıklı beslenmeye ve sağlıklı davranmaya bağlı gelişmeye başlar. Dolayısı ile bu yaklaşım sağlıklı yaşlanma açısından tüketicilerin, sağlık giderlerinin azaltılması açısından yönetimlerin ve tüketici beklentilerinin karşılanması açısından da gıda sektörünün ilgisini çekmektedir. Yaşla birlikte bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin değiştiğini, fakültatif anaeroplara ve gram negatif bakterilerde artış ve laktobasil ve bifidobakteriler gibi yararlı organizmaların sayısında azalma olduğunu bildiren bazı araştırmalar mevcuttur. Pek çok bakteriyel grubun tür çeşitliliğindeki azalma, besin değişiklikleri ve bağırsak geçiş süresi gibi sindirim fizyolojisi değişiklikleri kolonda artan kokuşmaya ve hastalığa sebep olabilir. Mikrobiyota değişiminin yanında, yaşlı kişilerdeki klinik olmayan bağırsak enflamasyonu artışı yaşlıları kronik hastalık durumuna götürebilir. Probiyotik ve sinbiyotik uygulamaların enterobakterlerin azalmasını ve yararlı laktobasiller, bifidobakteriler ve enterekokların bağırsak düzeylerinin artmasını sağladığı iyi bilinmektedir. Bu uygulamalar bağırsak mikrobiyotasına ve yaşla ilişkili değişikliklere karşı iyi gelebilir. Probiyotikler yaşlı insanlarda en çok görülen, hastanede yatmayı gerektiren enfeksiyonlardan olan *Clostridium difficile* ilişkili isali azaltabilir. Bir çalışma prebiyotiklerin uygulanmasıyla yaşlı insanlardaki sindirim sistemi enflamasyonunda azalma, yararlı bağırsak florasının

artışı, antiinflamatuar sitokinlerin artışı ve proenflamatuar sitokinlerin azalmasını göstermiştir. Yaşlanma hem doğuştan hem de kazanılmış bağışıklık yanıtlarını etkiler. Fagositozda azalma, hücresel göçte farklılaşma, hücre popülasyonlarında ve sayılarında değişiklikler ve azalmış antikör üretimi gelişir. Daha önce belirtildiği gibi sindirim sistemi mikrobiyal florası konağın bağışıklık sistemi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve eğer antibiyotiklerin fazla kullanımında olduğu gibi mikrobiyal flora bozulursa, bu durum romatoid artrit, enflamatuar bağırsak hastalığı gibi otoimmün ilişkili hastalıklara neden olabilir. Çalışmalar sindirim sistemi mikrobiyal topluluklarındaki değişikliklerin immün düzensizliğe neden olabildiğini ve antibiyotik ilişkili kolit, ülseratif kolit, hassas bağırsak hastalığı ve radyasyonla indüklenmiş enteritte probiyotik kullanımının iyileşmeye destek olduğunu göstermektedir. Obezite, diyabet ve metabolik sendrom gibi gastrointestinal olmayan hastalıklarda probiyotiklerin rolü daha da merak uyandırıcıdır. İmmün cevabı zenginleştirmek üzere aşı tasarımı için genetik olarak modifiye edilmiş mikroorganizmaların kullanımı da araştırılmaktadır (5). Hayvan çalışmaları sinbiyotiklerin ince bağırsak ve kolonun miyoelektrik aktivitesini arttırdığını ve yaşa bağlı bağırsak hareketliliği azalmasını geri çevirmeye yardım ettiğini ve böylece, yaşlı insanlarda görülen kabızlık gibi fonksiyonel bozuklukların insidansını azalttığını göstermiştir (26). Bağırsak mikrobiyomunun ürettiği metabolitler aracılığı ile uzun ömürlülükle ilişkili olabildiği de bildirilmiştir (7, 27).

Fonksiyonel gıda yaklaşımı önemlidir, çünkü günümüzde ortalama ömür beklentisinin uzaması, tedavi giderlerinin artması ve gıdalara atfedilen sağlık etkilerinin kanıtlanmasına ihtiyaç artmaktadır. Ancak çalışma raporlarının yeterince fazla ve ayrıntılı olmaması nedeniyle, henüz kesin bir tedavi şekli olarak kabul edilmesi tartışmalı bir konudur. Belki biraz da alternatif tedavi yöntemi olabileceği düşünülmektedir. Aslında doğumdan ölüme kadar mikrobiyom değişikliklerinin nasıl süreçlerden geçtiğinin tam belirlenmesi ve sonrasında kesin tedavi şeklinin nasıl olacağının daha detaylı araştırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Ursell LK, Metcalf JL, Parfrey LW, Knight R. Defining the Human Microbiome. *Nutr. Rev.* 2012; 70(Suppl 1): 38–S44.

2. Dubois G, Girard C, Lapointe FJ, Shapiro BJ. The Inuit gut microbiome is dynamic over time and shaped by traditional foods. *Microbiome* 2017; 5: 151.
3. Davis C, Hutkins RW, Khlebnikov A, Mills D, Weaver CM. *The Human Microbiome, Diet, and Health*. National Academies Press 2013. eBook Collection of Workshop Summary (EBSCOhost).
4. Singh RK, Chang HW, Yan D, Lee KM, Ucmak D, Wong K, Abrouk M, Farahnik B, Nakamura M, Zhu TH, Bhutani T, Liao W. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J. of Translational Med.* 2017; 15: 73.
5. Zoumpopoulou G, Pot B, Tsakalidou E, Papadimitriou K. Dairy probiotics: Beyond the role of promoting gut and immune health. *Int. Dairy J.* 2017; 67: 46-60.
6. Farnworth ER. Kefir a complex probiotic. *Food Scien. and Tech. Bull.: Functional Foods* 2005; 2(1): 1-17.
7. Lee WJ, Hase K. Gut microbiota-generated metabolites in animal health and disease. *Nature Chem. Biol.* 2014; 10: 416-424.
8. Jiménez-Pranteda ML, Pérez-Davó A, Monteoliva-Sánchez M, Ramos-Cormenzana A, Aguilera M. Food Omics Validation: Towards Understanding Key Features for Gut Microbiota, Probiotics and Human Health. *Food Anal. Methods.* 2015; 8: 272-289.
9. Roeselers G, Bouwman J, Levin E. The human gut microbiome, diet, and health: "Post hoc non ergo propter hoc". *Trends in Food Scien. & Techn.* 2016; 57: 302-305.
10. Doğan M. Probiyotik Bakterilerin Gastrointestinal Sistemdeki Etki Mekanizması. *Gıda Teknolojileri Elektronik Derg.* 2012; 7: 20-27.
11. Carasi P, Ambrosio NM, De Antoni GL, Bressollier P, Urdaci MC, Serradell MA. Adhesion properties of potentially probiotic *Lactobacillus kefir* to gastrointestinal mucus. *J. of Dairy Res.* 2014; 81: 16-23.
12. Toscano M, De Grandia R, Miniello VL, Mattinac R, Drago L. Ability of *Lactobacillus kefir* LKF01 (DSM32079) to colonize the intestinal environment and modify the gut microbiota composition of healthy individuals. *Digestive and Liver Dis.* 2017; 49:261-267.
13. Angulo L, Lopez E, Lema C. Mikroflora present in kefir grains of the galician region (North-West of Spain). *J. of Dairy Res.* 1993; 60: 263-267.
14. Kök-Taş T, Seydim AC, Özer B, Güzel-Seydim Z. Effects of different fermentation parameters on quality characteristics of kefir. *J. of Dairy Scien.* 2013; 96(2): 780-789.
15. Nielsen B, Gürakan GC, Ünlü G. Kefir: A Multifaceted Fermented Dairy Product. *Probiotics & Antimicro. Prot.* 2014; 6: 123-135.
16. Kabak B, Dobson ADW. An Introduction to the Traditional Fermented Foods and Beverages of Turkey. *Critical Rev. in Food Scien. and Nutr.* 2011; 51: 248-260.
17. Ahmed Z, Wang Y, Ahmad A, Khan ST, Nisa M, Ahmad H, Afreen A. Kefir and Health: A Contemporary Perspective. *Crit. Rev. in Food Sci. and Nutr.* 2013; 53(5): 422-434.
18. Kwak HS, Park SK, Kim, DS. Biostabilization of kefir with a nonlactose-fermenting yeast, *J. Dairy Scien.* 1996; 79(6): 937-942.
19. Pogacic T, Sinko S, Zamberlin S, Samarzija D. Microbiota of kefir grains. *Mljekarstvo* 2013; 63(1): 3-14.
20. Ötleş S, Çağında Ö. Kefir: A probiotic dairy composition, nutritional and therapeutic aspects. *Pakistan J. of Nutr.* 2003; 2(2): 54-59.
21. Irigoyen A, Arana I, Castiella M, Torre P, Ibanez FC. 2005. Microbiological, physicochemical, and sensory characteristics of kefir during storage. *Food Chemistry* 90: 613-620
22. Sarkar S. Biotechnological innovations in kefir production: a review. *British Food J.* 2008; 110: 283-295.
23. Serafini F, Turroni F, Ruas-Madiedo P, Lugli GA, Milani C, Duranti S, Zamboni N, Bottacini F, Sinderen D, Margolles A, Ventura M. Kefir fermented milk and kefir promote growth of *Bifidobacterium bifidum* PRL2010 and modulate its gene expression. *Int. J. of Food Microbiology* 2014; 178: 50-59.

24. Toliopoulos I, Simos Y, Verginadis I, Papandreou D, Oikonomidis S, Evangelou A. Anticancer activities of kefir against LMS and K562 cell lines by flow cytometry analysis. *Nutr. & Food Scien.* 2012; 42(4): 261-270.

25. Roos JD, Vuyst LD. Acetic acid bacteria in fermented foods and beverages. *Curr. Opinion in Biotech.* 2018, 49: 115–119.

26. Patel PJ, Singh SK, Panaich S, Cardozo L. 2014. The aging gut and the role of prebiotics, probiotics, and synbiotics: A review. *J. of Clin. Geront. & Geriatr.* 2014; 5: 3-6.

27. Clark LC, Hodgkin J. Commensals, probiotics and pathogens in the *Caenorhabditis elegans* model. *Cellular Microbiology* 2014; 16(1): 27–38.

