



Effects of Prebiotics and Probiotics on Intestinal Microbiota

Zehra Çetin^{1*}, Halil Bal²

¹ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

² Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

*Corresponding author

Research Article

History

Received: 8/10/2024

Accepted: 22/11/2024

ABSTRACT

The microbiota is a diverse community of microorganisms found in different parts of the human body. This community forms a complex ecosystem containing trillions of commensal, symbiotic and even pathogenic microorganisms, covering a wide range of species including bacteria, archaea, protists, fungi and viruses. The microbiome is the entirety of the genes of the microorganisms found in the microbiota. External environmental factors, nutrition and lifestyle are the main determinants affecting the composition and vitality of the microbiota. Scientific studies have determined that the microbiota has a critical effect on the immunological, hormonal and metabolic homeostasis of the host organism. The microbiota is considered the internal ecosystem of the human body and is located in various parts of the body. Among these regions, the intestines are the area where bacteria are most densely located. The intestinal microbiota functions as an important component of the digestive system and plays an effective role in a number of physiological processes such as digestion, nutrient absorption and the immune system. It is known that the intestinal microbiota is important in health and disease. Therefore, there is increasing interest in interventions aimed at regulating the microbiota and its interactions with the host. In addition to diet, prebiotics and probiotics are the most commonly used substances to maintain a healthy microbiome or restore balance in cases of bacterial homeostasis in diseases. There is a significant amount of basic scientific evidence that various prebiotic molecules and probiotic strains can positively affect host immune responses, metabolic processes and neuro-endocrine pathways. However, the evidence base from human studies is not sufficient to confirm these claims and indicates the need for further research. In this review, the general characteristics of prebiotics and probiotics, their mechanisms of action and their effects on the intestinal microbiota are summarized.

Keywords: Microbiota, Microbiome, Prebiotics, Probiotics

Prebiyotik ve Probiyotiklerin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkisi

Süreç

Geliş: 8/10/2024

Kabul: 22/11/2024

Copyright



This work is licensed under
Creative Commons Attribution
4.0 International License

ÖZET

Mikrobiyota, insan vücudunun farklı bölgelerinde bulunan çeşitli mikroorganizma topluluğudur. Bu topluluk, trilyonlarca kommensal, simbiyotik hatta patojen mikroorganizmayı içeren karmaşık bir ekosistem oluşturup, bakteriler, arkeler, protistler, mantarlar ve virüsleri içeren geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Mikrobiyom ise mikrobiyotada bulunan mikroorganizmaların genlerinin tamamıdır. Dış çevre faktörleri, beslenme ve yaşam tarzı, mikrobiyotanın kompozisyonunu ve canlılığını etkileyen ana belirleyicilerdir. Mikrobiyotanın, konak organizmanın immünolojik, hormonal ve metabolik homeostazı üzerinde kritik bir etkisi olduğu bilimsel çalışmalarla belirlenmiştir. Mikrobiyota, insan vücudunun iç ekosistemi olarak kabul edilir ve vücudun çeşitli bölgelerinde yer alır. Bu bölgeler arasında özellikle bağırsaklar, bakterilerin en yoğun olarak bulunduğu alandır. Bağırsak mikrobiyotası, sindirim sisteminin önemli bir bileşeni olarak işlev görür ve sindirim, besin emilimi ve bağışıklık sistemi gibi bir dizi fizyolojik süreçte etkili rol oynar. Bağırsak mikrobiyotasının sağlık ve hastalık üzerindeki önemli olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, mikrobiyotanın ve konakçı ile etkileşimlerinin düzenlenmesine yönelik müdahalelere olan ilgi de artmaktadır. Diyetin yanı sıra, prebiyotikler ve probiyotikler, hastalıklarda, bakteriyel homeostazın bozulduğu durumlarda sağlıklı bir mikrobiyomun sürdürülmesi veya dengenin yeniden sağlanması amacıyla en yaygın kullanılan maddelerdir. Çeşitli prebiyotik moleküllerin ve probiyotik suşlarının konakçının bağışıklık tepkilerini, metabolik süreçleri ve nöro-endokrin yolları olumlu bir şekilde etkileyebileceğine dair önemli miktarda temel bilimsel kanıt bulunmaktadır. Ancak, insan çalışmalarından elde edilen kanıt tabanı, bu iddiaları kesinleştirmek için yeterli olmamakla birlikte, daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bu derlemede, prebiyotikler ve probiyotiklerin genel özellikleri, etki mekanizmaları ve bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mikrobiyota, Mikrobiyom, Prebiyotikler, Probiyotikler

^a zehracetin@gmail.com

^b 0009-0001-6704-5161

^c halibal@cumhuriyet.edu.tr

^d 0000-0002-0017-3425

How to Cite: Çetin Z, Bal H (2025) Effects of Prebiotics and Probiotics on Intestinal Microbiota, Cumhuriyet Pharmacy Journal, 1(1): 14-25.

Giriş

İnsan vücudunun çeşitli anatomik bölgelerinde (gastrointestinal sistem, deri, ağız, solunum ve ürogenital sistem) bakteri, virüs, protozoa ve mantar gibi çeşitli mikroorganizmalardan oluşan karmaşık bir ekosistem bulunmaktadır. Bu ekosistem, mikrobiyotaya olarak adlandırılmaktadır [1]. Mikrobiyom ise mikrobiyotanın tüm genomik bileşenlerini içeren ve aynı zamanda mikrobiyotanın metagenomunu temsil eden bir terimdir [2]. Son yıllarda, insan vücudundaki mikrobiyal türlerin, genlerin ve genomların kapsamlı bir şekilde belgelenmesi için büyük çaba harcanmıştır. Bu çabalara bağlı olarak, sadece insan gastrointestinal sisteminde 4000'den fazla mikrobiyal tür, 170 milyondan fazla gen ve 20.000'den fazla genom tanımlanmıştır [3]. Vücutta, insan hücrelerine göre yaklaşık olarak 10 kat daha fazla bakteri hücresi ve insan genlerine göre ise 150 kat daha fazla bakteri geni bulunduğu bilinmektedir [4].

Bağırsak, vücudun en yoğun mikrobiyotaya barındıran bölgesidir [5]. İnsan bağırsağı, çeşitli mikroorganizmaların karmaşık bir ekosistem oluşturduğu bir ortamdır [6]. Bu mikrobiyal topluluk, konakçıyla birlikte yaşayarak metabolik olarak aktiftir ve bağırsak mikrobiyotası adını alır [7]. Bağırsak mikrobiyotası, yaklaşık 2000 farklı bakteri türünden oluşurken, aynı zamanda virüsler, arkeler, mantarlar ve protozoalar gibi diğer mikroorganizmaları da içerir. Bu çeşitlilik, insan vücudundaki en yoğun mikrobiyal popülasyonu oluşturur [8].

İnsan bağırsağı mikrobiyotası, altı ana filumdan oluşmaktadır (Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Fusobacteria, Verrucomicrobia ve Proteobakteriler). Bu filumların içinde, Firmicutes ve Bacteroidetes bağırsak mikrobiyotasının genellikle %70 ila %90'ını temsil eder. Sağlıklı bir bireyin bağırsak bakteriyel mikrobiyomu, "iyi" veya faydalı (probiyotik ve antiinflamatuvar) ile "kötü" veya zararlı (proinflamatuvar ve patojenik) bakteriler arasında hassas bir dengeyi korur [9].

Gastrointestinal sistem, vücuttaki en büyük bağışıklık organı olarak kabul edilir ve burada yerleşik mikrobiyotaya, konakçının bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir (patojenlere karşı savunma sağlar ve besin metabolizmasını destekler). Bağırsak mikrobiyomu, metabolik işlevlerde, enerji üretiminde, bilişsel gelişimde de etkilidir. Bu etkiler sadece bağırsakla sınırlı kalmaz, aynı zamanda mikrobiyom-bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla diğer organları da etkiler, bu nedenle bağırsak mikrobiyotası konakçı homeostazisinde temel bir rol oynar [6, 10].

İnsan gastrointestinal (GI) sisteminde yer alan çeşitli ve karmaşık mikroorganizma topluluğu, insan biyolojisiyle sıkı bir şekilde iç içe geçmiştir. Bu mikroorganizmalar, hayati besin ve vitaminlerin sentezlenmesinden, karmaşık polisakkaritlerin sindirilmesine, allokon mikrobiyotanın kolonizasyonuna karşı direnç sağlamaya kadar birçok sürecin önemli bir parçasını oluşturur. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası B12 vitamini, biyotin ve folik asit gibi önemli besin maddelerini sağlar. Konakçıyı patojenlere karşı koruyan, konakçı ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki

etkileşimi destekleyen moleküller üreten bağırsak mikrobiyotası, konakçı tarafından kısmen parçalanmış karbonhidratlar ve proteinlerin mikrobiyotanın büyümesini desteklemesinde de rol oynar [11, 12]. Bağırsak mikrobiyotası dinamik bir varlıktır; karmaşıklığı ve çeşitliliği yaşamın ilk birkaç yılında oluşur ve doğum şekli, diyet, stres, enfeksiyonlar ve antibiyotik kullanımı gibi dış faktörlere bağlıdır. İlk üç yılın ardından genellikle stabil hale gelir ve yaşam boyunca temel özelliklerini korur, ancak diyet, hastalık, ilaçlar ve inflamasyon gibi değişken konak faktörleri bu dengeyi etkileyebilir. Bu tür değişiklikler, mikrobiyotanın bileşiminde zararlı değişikliklere neden olan disbiyoz olarak adlandırılır. Mikrobiyal çeşitliliğin azalmasıyla birlikte, bağırsak disbiyozu genellikle bağışıklık aracılı inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarla ilişkilidir [8, 10, 13]. Bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliklerin çeşitli hastalıkların gelişimine katkıda bulunabileceği bilgisi, bağırsak mikrobiyomunu düzenlemek amacıyla prebiyotiklerin ve probiyotiklerin kullanımına olan ilgiyi son zamanlarda artırmıştır [14]. Probiyotikler ve prebiyotikler, insan bağırsak eubiosisini sürdürmek için temel işlevleri yerine getiren ve bu amaçla özel olarak tasarlanmış gıda takviyeleri veya biyoürünler olarak kabul edilirler [15]. Prebiyotikler, sindirilmeyen diyet bileşikleri olarak tanımlanır ve belirli bakteri popülasyonlarının büyümesini ve aktivitesini teşvik ederler. Probiyotikler ise, terapötik faydalar sağlamak için yeterli miktarda desteklenebilen canlı mikroorganizmalardır [16].

Probiyotikler, birçok kronik hastalığın tedavisinde ve insan sağlığının geliştirilmesinde ekonomik ve güvenli bir alternatif olarak değerlendirilmektedir. Bağışıklık sistemini düzenleyerek ve çeşitli bulaşıcı ve bulaşıcı olmayan hastalıklara karşı koruma sağlayarak konakçıyı destekledikleri bilinmektedir. Patojenlerin yok edilmesi, konakçı hücrelerin uyarılması ve kolonizasyon gibi, konağın çeşitli fonksiyonlarını etkileyen önemli probiyotik özellikler bulunmaktadır. Ayrıca, prebiyotikler ve sindirilmeyen gıda maddeleri, besin zenginleştirilmesi ve bağırsak mikrobiyotasının ve bağışıklık sisteminin modülasyonu yoluyla seçici olarak probiyotiklerin büyümesini teşvik ederek insan sağlığını destekler [17].

Mikrobiyota

İnsan vücudunda bulunan ve insan hücresi olmayan, vücudumuzu paylaştığımız kommensal, simbiyotik ve patojenik mikroorganizmalardan (bakteri, mantar, protozoa) oluşan topluluğa mikrobiyotaya, bu mikroorganizmaların genomlarının toplamına ise mikrobiyom denir [18]. İnsan vücudunun mide-bağırsak tüpü, deri, ağız, solunum sistemi ve vajina gibi farklı bölgelerinde yaşarlar. Mikrobiyotanın %70'inden fazlası gastrointestinal sistemde konakçıyla karşılıklı yarar sağlayan bir ilişki içinde yaşar. Mikrobiyotaya, glikoz ve lipid homeostazisinin modülasyonu, tokluğun düzenlenmesi, enerji ve vitamin üretimi dahil gibi birçok metabolik fonksiyonda önemli bir rol oynar. Ayrıca mikrobiyotanın önemli anti-karsinogenetik ve antiinflamatuvar etkileri

vardır. Mikrobiyota bileşimindeki değişikliklerin, obezite, diyabet gibi metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara yol açabileceğine dair artan kanıtlar vardır [19]. Mikrobiyal ekosistemler, sağlığımızı ve hastalık durumlarımızı çeşitli yollarla etkileyebilirler. Bu etkiler metabolik, otoimmünolojik ve nörodejeneratif hastalıkları tetikleyebilir veya değiştirebilirler. Ayrıca, konakçının bağışıklık tepkisini düzenleyerek ve ilaç etkileşimlerini modüle ederek işlev görürler. İnsan vücudunda, insan kaynaklı hücrelerin sadece %10'unu oluşturduğu göz önüne alındığında, mikrobiyal hücrelerin %90'ını temsil ettiği görülmektedir. Benzer şekilde, vücudumuzdaki toplam benzersiz genlerin yalnızca %1'i insan kökenli iken, geri kalan %99'u bağırsak ve ağız boşluğu mikrobiyotasına aittir. Bu nedenle, insan mikrobiyomu ikinci bir genom olarak kabul edilmektedir [20]. Oral mikrobiyota, temel olarak streptokoklardan oluşmakla birlikte, daha az ölçüde Veillonella, Gamella, Rothia, Fusobacterium ve Neisseria gibi diğer türleri içerir. Ağız sağlığının korunması için önemli olsa da, oral mikrobiyota çeşitli hastalıklara neden olabilir, örneğin: çürük (*Streptococcus mutans*, *Veillonella*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Propionibacterium* tarafından) ve periodontitise (*Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* ve *Tannerella* tarafından) çeşitli cins bakteriler neden olmaktadır [20].

Mikrobiyotayı Etkileyen Faktörler

Mikrobiyota kompozisyonu doğum şekli, yaşanılan çevre, diyet, genetik faktörler antibiyotik kullanımı, prebiyotik ve probiyotik kullanımı, geçirilen enfeksiyonlar gibi faktörlerden etkilenir. Mikrobiyotayı etkileyen faktörler çeşitlidir bunlar genellikle karmaşıktır. Beslenme alışkanlıkları, sindirim sistemindeki mikrobiyotayı büyük ölçüde etkileyebilir. Probiyotik ve prebiyotik içeren yiyecek ve içeceklerin tüketimi, sindirim sistemindeki faydalı bakteri popülasyonunu artırabilirken, antibiyotikler gibi ilaçlar bağırsaklardaki mikrobiyal popülasyonu bozabilir. Ayrıca, stres, hormonal değişiklikler, zihinsel durum, yaş ve fiziksel aktivitenin de mikrobiyotayı etkilediği bilinmektedir. Bu faktörlerin bir araya gelmesi, bireyin mikrobiyota yapısını ve mikrobiyotasındaki mikroorganizma çeşitliliğini belirler [20].

Erken Dönem

İlk 1000 gün, döllenmeden başlayıp yaşamın ikinci yılının sonuna kadar olan kritik bir zaman dilimini kapsar. Bu süreç, bebeklerin ve küçük çocukların sağlıklı büyüme ve gelişimleri için temel oluşturur. Elanatal bağırsak mikrobiyomu, bakteriler, mantarlar, virüsler, protozoalar ve arkeler gibi mikroorganizmalardan oluşan bir ekosistemdir. İlk mikrobiyal tohumlama sürecinden başlayarak, neonatal bağırsak mikrobiyomu, yaklaşık üç yaşına kadar devam eden bir süreçte sürekli olarak değişir ve stabil bir yetişkin tipi mikrobiyal kompozisyona doğru evrilir. Bu değişim sürecinde, kolonizasyonu etkileyen bir dizi faktör rol oynar. Anne karnında başlayıp doğumdan sonra devam eden bu dönem, beyin gelişimi, bağışıklık sistemi güçlenmesi, beslenme alışkanlıklarının oluşması

gibi birçok önemli süreci içerir. Bu yüzden, gebelik döneminde sağlıklı beslenme, emzirme ve uygun beslenme uygulamaları gibi önlemler, yaşam boyu sağlık ve refah üzerinde önemli etkilere sahip olabilir [21, 22]. Doğum, mikrobiyal toplulukların bağırsaklarda kolonizasyonunun başlangıcını işaret eder. Bu ilk günlerde, mikrobiyotanın kompozisyonunu etkileyen birçok faktör bilinmektedir. Doğum şekli, hamilelik sırasında antibiyotik tedavisi alınıp alınmaması, bebeğin beslenme şekli (anne sütü veya mama ile beslenme), katı gıdalara geçiş zamanı gibi etkenler mikrobiyotanın kompozisyonunda önemli rol oynar. Ayrıca, konakçı genetik faktörlerin bağırsak mikrobiyotasının sadece %9'unu şekillendirdiği tahmin edilmektedir. Vajinal doğum, bebeğin annenin doğum kanalından geçerken doğal mikrobiyomunu almasını sağlar, bu durum çeşitlilik ve sağlık için önemli olan mikroorganizmaların kolonizasyonunu teşvik eder. Vajinal yolla doğan bebekler, kendi annelerinin vajinal mikrobiyotasına benzeyen bakteri toplulukları edinme eğilimindedir. Bu topluluklar genellikle *Lactobacillus*, *Prevotella* veya *Sneathia* gibi türlerin baskın olduğu bakterilerden oluşur. Bu fenomen, vajinal doğumun, bebeklerin doğum kanalından geçerken annenin mikrobiyomunu alma sürecine dayanmaktadır. Vajinal doğum, bebeklerin bu bakteri türlerine daha fazla maruz kalmasını sağlar, dolayısıyla bebeklerin doğum sonrası mikrobiyotasının annelerinin vajinal mikrobiyotasına daha benzer olma olasılığını artırır. Bu şekilde, vajinal doğumun, bebeklerin erken yaşam döneminde sağlıklı bir mikrobiyota oluşumunu teşvik ettiği gözlemlenmiştir. Sezaryen doğum ise bu doğal transferi engelleyebilir ve bebeği çevresel mikroplara daha fazla maruz bırakabilir. Sezaryen doğum ile dünyaya gelen bebeklerin, cilt yüzeyinde bulunanlara benzer bakteri topluluklarını barındırdığı gözlemlenmiştir. Bu topluluklar genellikle *Staphylococcus*'un baskın olduğu bakterileri içerirken, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* spp. gibi diğer türler de bulunabilir. Bu bulgular, insan mikrobiyomunun farklı doğum yöntemlerini takiben farklı vücut habitatlarındaki ardışık gelişimini ve bunların bebek sağlığı üzerindeki etkilerini incelemek için önemli bir temel oluşturmaktadır. Bu çalışmalar, doğum yönteminin bebek mikrobiyotası ve dolayısıyla sağlık üzerindeki uzun vadeli etkilerini anlamak için kapsamlı bir çerçeve sağlayabilir [21, 23]. Rahim içi kolonizasyon doğumdan sonra bağışıklık gelişimini etkiler. Doğal ve sağlıklı gebeliklerde, intrauterin ortamın steril olması gerekliliği, son dönemde insan plasenta membranlarında, amniyotik sıvıda, göbek kordonlarında ve hatta mekonyumda bulunan bakterilerin varlığı ile sorgulanmıştır. Bu bakteriler genellikle *Staphylococcus*, *Corynebacterium* ve *Propionibacterium* gibi türlerden oluşurken, plasantanın benzersiz mikrobiyotası annenin ağız boşluğuna benzerlik gösterir. Daha önce, annenin ağız florasının yalnızca erken doğum veya ölü doğumla ilişkilendirildiği düşünülmekteydi, ancak son araştırmalar, plasantanın bakteri barındırma yeteneğini ve fetusa bakteriyel geçişi destekleyen mekanizmaları göstermektedir [24]. Plasental mikrobiyotanın varlığı hala tartışmalı olsa da, kommensal

bakterilerden türetilen metabolitlerin plasenta bariyerini geçerek taşındığı iyi bilinmektedir. Anne mikrobiyotası, bağırsaktaki bu moleküler transferde önemli bir rol oynar ve böylelikle fetal gelişimi modüle edebilir. Araştırmalar, hamilelik sırasında mikropsuz dişilerin genetiği değiştirilmiş bir *E. coli* suşunun geri dönüşümlü kolonizasyonunun, yavruların bağırsakta doğuştan gelen bağışıklık sisteminde belirgin değişikliklere neden olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, hamilelik sırasında geri dönüşümlü kolonizasyon yaşayan annelerden doğan yavruların ince bağırsak epitel hücrelerinde epitelyal hücre farklılaşması, bütünlüğü ve homeostazisinde rol oynayan genlerin ekspresyonunda değişiklikler gözlenmiştir. Bu bulgular, hamilelik sırasında anne mikrobiyotasının probiyotikler aracılığıyla aktif olarak modüle edilmesinin, yavrularda bağışıklığın düzenlenmesi için potansiyel bir yol sağlayabileceğini göstermektedir. Örneğin, miadında seçmeli sezaryen geçirecek kadınların probiyotik takviyesi alması, annenin plasenta ve bebeğin mekonyumunda probiyotik varlığının saptanmasına ve fetal bağışıklık yanıtlarında değişikliklere neden olabilir. Ancak, bu alandaki araştırmaların klinik sonuçları ve uzun vadeli etkileri hakkında daha fazla bilgi edinmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [23, 25, 26]. Anne sütü, geniş bir yelpazede mikroorganizmaları barındıran kendi mikrobiyomunu içermektedir. *Streptococcus* ve *Staphylococcus* en yaygın olanıdır, ancak *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus* ve *Propionibacterium* gibi diğerleri de sıkça bulunmaktadır. Anne sütünün immün homeostatik fonksiyonunun, bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin, farelerde, erken yaşamda anneden gelen sIgA'nın varlığı, bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu yetişkinliğe kadar şekillendirir [25]. Anne sütü ve mama ile beslenen bebeklerin mikrobiyotalarındaki farklılıklar ilk olarak yaklaşık 100 yıl önce, anne sütündeki *Bifidobacterium* büyümesini teşvik eden bileşiklerin varlığı ile rapor edilmiştir. Sonuç olarak, anne sütü ile beslenen bebeklerin bağırsaklarında, mamayla beslenenlere göre daha fazla *Bifidobacterium* ve *Lactobacilli* bulunmaktadır. Yaşamın ilk aylarında, *Bifidobacteriaceae* ailesi, yeni doğan bebeklerin ana enerji kaynağı olan anne sütünde bulunan bol miktardaki oligosakkaritlerle beslenir ve bu ortamda gelişir. Ancak süttan kesme döneminde ve katı gıdalara geçiş sürecinde, *Bifidobacteriaceae* bolluğu azalırken, *Bacteroides*, *Ruminococcus* ve *Clostridium* gibi diğer mikroorganizmalar yaygınlaşır. Mikrobiyotadaki yetişkin benzeri bir bileşime doğru derin değişim, katı gıdanın eklenmesiyle değil, daha çok meme sütünün kesilmesiyle meydana gelmektedir, bu da meme sütünün mikrobiyom üzerinde karma ve özel bir etkisinin olduğunu göstermektedir [23, 25].

Anne sütünün sağlığı teşvik eden özelliklerinin yanı sıra immün birey oluşumu ve mikrobiyom üzerindeki etkisi düşünüldüğünde, bu etkiler arasındaki doğrudan neden sonuç ilişkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle, meme sütünün klinik faydalarını ve mikrobiyom üzerindeki etkilerini daha fazla araştırma gerekmektedir

[25]. Erken yaşta antibiyotik kullanımı, ekolojik bir dengesizliğe yol açabilir. Bu nedenle, yaşamın erken evrelerinde antibiyotik maruziyeti, ilerleyen yaşlarda bir dizi hastalıkla ilişkilendirilebilir. Doğum şekli, beslenme tarzı ve antibiyotik kullanımının yanı sıra, cinsiyet, doğum yeri, evcil hayvan varlığı gibi diğer faktörlerin erken yaşta mikrobiyotanın şekillenme sürecini etkilediği öne sürülmektedir [27].

Geç Yaşam

Mikrobiyota, yaşamın başlangıcından yaşlılığa doğru önemli değişikliklere maruz kalır. Ancak, bu değişiklikler, yaşlılık döneminde meydana gelen çeşitli fizyolojik değişiklikler nedeniyle kısmen net değildir. İnsan bağırsağı mikrobiyotası, bireyler arasında oldukça değişkenlik gösteren ve son derece çeşitli bir ekosistemdir. Bu mikrobiyal topluluk, insan sağlığı ve hastalıklarında önemli bir rol oynayabilir. Dolayısıyla, bağırsak mikrobiyotasının farklı insan yaşam evrelerindeki genel biyoçeşitliliğini şekillendiren faktörlerin anlaşılması, mikrobiyal tedavilerin geliştirilmesinde önemli olabilir. Giderek artan kanıtlar, konakçı genlerin, gen ifade kalıplarının, çevresel maruziyetlerin (ilaçlar ve diyet dahil) ve yaşam tarzı faktörlerinin bağırsaktaki mikrobiyal çeşitliliğin sınırlarını belirlemede kritik bir rol oynadığını göstermektedir [28, 29]. Bağırsak mikrobiyotası yaşam boyunca değişir. İlk yıllarda dinamik bir yapı sergiler, ancak orta yaşlara kadar daha ince değişimler devam eder. Bu süreçte, göreceli bir stabilite yaşanır, yaşlanma sürecinde, mikrobiyal kayıplar yaşanır. Bu kayıp, disbiyozis denilen duruma yol açar; bu da azalan bakteri çeşitliliği ve yararlı bakterilerin azalmasıyla karakterizedir. Disbiyozis, bağırsak geçirgenliğinde artışa, besin emilimi ve bağışıklık sistemi düzenlenmesinde bozulmaya neden olabilir. Bununla birlikte, disbiyotik mikrobiyomun yaşlanma dahil olmak üzere çeşitli durumların fizyopatolojisini etkileyebileceği bilinmektedir [30, 31]. Yaşlanmanın mikrobiyom üzerindeki etkileri çoğu insan sağlığı açısından olumsuzdur. İnsan çalışmalarında, *Firmicutes* ve *Bifidobacteria* gibi bazı bakteri gruplarında yaşa bağlı bir azalma, diğer gruplarda ise paralel bir artış gözlenmiştir. Bu mikrobiyal değişiklikler, yaşlanma sürecinin temel özelliklerinden olan düşük dereceli inflamasyon ve immün yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir. Kalıcı inflammatuar durum olarak bilinen inflamasyon, sağlık açısından önemli bir risk faktörüdür. Kronik enfeksiyonlar, hareketsizlik, iç organ obezitesi, beslenme ve psikolojik stres gibi faktörler, bağırsak disbiyozunu başlatıp devam ettirebilir ve iltihaplanmayı artırabilir. Model organizmalarda yapılan çalışmalar, gastrointestinal fonksiyondaki yaşa bağlı değişikliklerin önlenmesinin, mikrobiyal disbiyozu azaltabileceğini ve yaşamı uzatabileceğini göstermektedir. Çalışmalar ayrıca yaşlı bireylerin mikrobiyota bileşiminin genç yetişkinlerinkine benzer olabileceğini de öne sürmektedir. Bu değişimlerin yaşlanma, beslenme alışkanlıkları ve yaşam ortamı gibi faktörlerden etkilenebileceği vurgulanmaktadır [28, 30, 31]. İleri araştırmalar, yaşlıların sağlığını korumak veya iyileştirmek için uygun diyet müdahalelerinin geliştirilmesi amacıyla yaşlılıkla ilişkilendirilen mikrobiyota değişikliklerinin net etkilerini belirlemeye yönelik olacaktır. Bu alandaki daha fazla çalışma, yaşlıların sağlığını iyileştirmek için potansiyel stratejilere ışık tutabilir [28].

Bağırsak Mikrobiyotası

Mikroorganizmalar, insan vücudunun çeşitli bölgelerinde (cilt, ağız boşluğu, solunum yolları, ürogenital sistem ve gastrointestinal sistem) kolonize olur. Bu bölgeler arasında gastrointestinal sistem, en yoğun şekilde kolonize olan yapıdır. Gastrointestinal kanalda yaşayan veya bu kanaldan geçen karmaşık mikroorganizma topluluğuna bağırsak mikrobiyotası adı verilir. Bağırsak mikrobiyotası, doğum anında başlar ve yaşla birlikte karmaşık bir gelişim sürecinden geçer, insanoğlunun vücuttaki ayrılmaz bir bileşeni olarak konakçıyla karşılıklı ilişki içinde bulunur [32, 33, 34]. İnsan bağırsağı mikrobiyotası (GM), bir dizi mikroorganizmanın, aralarında bakteriler, mantarlar, arkeler ve virüslerin bulunduğu, karmaşık, dinamik ve mekansal olarak heterojen bir ekosistemdir. GM, bu mikroorganizmaların birbirleriyle ve insan konakçısıyla etkileşim halinde olduğu bir yapıya sahiptir. Bağırsak mikrobiyotası, en az 4 milyon farklı bakteri türünü içerir ve tüm insan vücudundaki toplam hücre sayısından altı kat daha fazla bakteri içerir. Ayrıca, GM'nin sağlıklı bir dengesi, hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde de kritik bir rol oynar. Dolayısıyla, GM'nin yapısı, işlevi ve etkileşimleri üzerine yapılan araştırmalar, insan sağlığını anlamak ve iyileştirmek için son derece önemlidir [35, 36].

Bağırsak mikrobiyotası, insan vücudundaki metabolik, beslenme, fizyolojik ve immünolojik süreçlerde önemli bir rol oynar. Normalde sindirilemeyen diyet polisakkaritlerinden, özellikle dirençli nişasta ve diyet lifleri gibi kaynaklardan enerji elde ederek önemli metabolik aktiviteler gerçekleştirir. Bu metabolik aktiviteler, insanların kendilerinin üretilmediği kısa zincirli yağ asitleri (SCFA), vitaminler (örneğin K vitamini, B12 vitamini ve folik asit) ve amino asitler gibi hayati besin maddelerinin üretimine de katkıda bulunur [32, 34]. Ayrıca, bağırsak mikrobiyotası, patojenlere karşı savunmada rol oynayan mekanizmalar, örneğin kolonizasyon direnci ve antimikrobiyal bileşiklerin üretimi gibi işlevlerle de ilişkilendirilir. Ek olarak, bağırsak mikrobiyotası, gastrointestinal (GI) duysal ve motorik fonksiyonların, bağırsak bariyerinin bütünlüğünün ve mukozal bağışıklık sisteminin gelişimi, olgunlaşması ve sürdürülmesinde de önemli bir rol oynar. Bu, bağırsak mikrobiyotasının insan sağlığına fonksiyonel katkılarının sadece birkaç örneğidir [32].

Bağırsak Mikrobiyotası İçeriği

Bakteriler, taksonomik bir sınıflandırma içerisinde filumlar, sınıflar, takımlar, familyalar, cinsler, türler ve suşlar şeklinde düzenlenirler. Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan çok sayıda bakteri hücresi arasında yaklaşık 2.000 tür tespit edilmiştir, ve bu türler 12 farklı filumda sınıflandırılmıştır. Bu filumlar arasında en belirgin olanları, Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Cyanobacteria, Fusobacteria, Proteobacteria ve Verrucomicrobia'dır. Firmicutes ve Bacteroidetes filumları, sağlıklı insan bağırsağının %70-90'ını oluşturur. Firmicutes şubesine ait cinsler arasında Clostridium, Lactobacillus, Bacillus, Enterococcus ve Ruminococcus bulunurken, Bacteroidetes şubesi çoğunlukla Bacteroides ve Prevotella cinslerinden oluşur. Actinobacteria filumunun önde gelen cinsi ise Bifidobacterium'dur [36, 37].

İnsan bağırsağında 1000'den fazla bakteri türü tanımlanmıştır, ancak ortalama bir birey yalnızca 160 türü barındırmaktadır. "Sağlıklı mikrobiyotanın" nitelikleri hakkında devam eden tartışmalara rağmen, bu kavramın direnç (bozukluklara karşı direnme kapasitesi) ve dayanıklılık (temel yapıya dönme yeteneği) ile tanımlanabileceği önerilmiştir. Benzer şekilde, mikrobiyal zenginlik (mikroorganizma sayısı) ve çeşitlilik (farklı mikroorganizma türlerinin miktarı, yani α çeşitliliği) sıklıkla sağlıklı bir mikrobiyotanın belirleyici göstergeleri olarak kabul edilir. Ayrıca, bazı bakteri cinsleri yararlı simbiyontlar olarak kabul edilir, bu da onların insan konakçı ile karşılıklı yarar sağlayan bir ilişki içinde yaşadıkları anlamına gelir. Diğer bakteri cinsleri ise potansiyel patojenler olarak sınıflandırılır ve bu bakterilerin oranındaki dengesizlik, konakçının hastalığa yatkınlığını artırabilir. Bu durum bireysel konakçı bağlamında farklılık gösterse de, bifidobakteriler ve laktobasiller genellikle "iyi" bakteriler olarak kabul edilir ve probiyotik takviyelerinde yaygın olarak kullanılırken, Escherichia coli gibi türler, Clostridium cinsi içindeki suşlar ve LPS üreten taksonlar olan Enterobacteriaceae, hastalık durumları ve semptomoloji ile ilişkilendirilmiştir. Benzer şekilde, Firmicutes:Bacteroidetes oranı olarak ifade edilen iki baskın filum arasındaki ilişki, çeşitli patolojik durumlarla ilişkilendirilmiştir [37, 38, 39].

Sağlıklı bir mikrobiyotayı tanımlamanın zorluklarını yansıtan faktörlerden biri, bireyler arasındaki yüksek değişkenliktir. Bu nedenle, sağlıklı bir mikrobiyota durumunu tanımlamak için, belirli mikropların varlığına dayalı yaklaşımlar yerine, sağlıklı bir mikrobiyal durumu tanımlayan temel mikrobiyal fonksiyonların varlığının daha önemli olabileceği öne sürülmüştür. Bu, metabolik fonksiyonların farklı mikroorganizmalar tarafından gerçekleştirilebileceği anlamına gelir; bu da farklı mikrobiyota bileşimine sahip bireylerde aynı mikrobiyal işlevlerin gerçekleştirilebileceği anlamına gelir. Ayrıca, insan mikrobiyotasındaki mevcut bilinmeyenler, sağlıklı bir mikrobiyotanın tanımını zorlaştırmaktadır. Son on yılda dizileme teknolojilerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olmasına rağmen, bazı taksonlar ve suş düzeyindeki çeşitlilik ile işlevsellik, mevcut mikrobiyota çalışmalarında henüz keşfedilmemiştir. Bu suş düzeyindeki çeşitlilik, Prevotella gibi belirli bir bakteri cinsinin sağlık veya hastalıkla ilişkisinin belirlenmesinde önemli bir rol oynayabilir [37, 40].

Besinler yendikten sonra ilk temas, tükürük bezleri tarafından salgılanan amilaz ve lipaz enzimleriyle gerçekleşir. Yiyecek daha sonra mideye ilerler ve burada bir süre tutulur. Mide, gastrointestinal sistemin en önemli bölgesi olarak kabul edilir. Ancak, bağırsak mikrobiyotasının en az çeşitliliğe sahip olduğu bölge olarak bilinir. Bu durumun nedeni, mide ortamının daha asidik bir pH'ye sahip olması ve bağırsak mikroflorasının bu asidik ortamı tolere edememesi olabilir [41]. Daha sonra, diğer sindirim enzimleri (proteazlar, lipazlar ve amilazlar) pankreas tarafından salgılanarak ince bağırsağa ulaşır. Bu sindirim enzimleri, yiyecekleri basit şekere, amino asitlere ve yağ asitlerine parçalar ve bunlar daha sonra

ince bağırsaktan emilerek genel dolaşıma geçer. Konak sindirim enzimleri tarafından sindirilmeyen gıda bileşenleri daha sonra ileoçekal valf aracılığıyla kalın bağırsağa taşınır. İleoçekal valf, içeriğin kalın bağırsaktan ince bağırsağa geri akışını önlediği için bağırsak mikrobiyotası ile konakçı-simbiyotik ilişkiyi sürdürmek için önemlidir. Bu sayede, gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal kütlelerin çoğu kalın bağırsakta bulunur [42].

Kalın bağırsak, sindirilmeyen gıda bileşenlerini dönüştürebilen sakkarolitik bakteriler içermektedir. Bu bileşenler arasında lifler, dirençli nişastalar, bazı peptitler ve sindirim enzimleri tarafından parçalanamayan lipitler yer almaktadır. Bu bakteriler, sindirilemeyen substratları fermentasyon yoluyla çeşitli ürünlere dönüştürebilirler. Bağırsak mikrobiyotası, sindirilmeyen gıda bileşenlerini kısa zincirli yağ asitleri gibi metabolik ürünlere dönüştürebilir. Özellikle, bu süreç sonucunda bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri elde edilir. Bu metabolitler bağırsak sağlığı için önemlidir ve bağırsak hücreleri tarafından enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Bu durum, bağırsak mikrobiyotasının sindirilmeyen gıda bileşenlerinin metabolizmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir [43].

Mide ve ince bağırsakta mikrobiyota popülasyonunun daha az bulunmasının çeşitli nedenleri mevcuttur. Bunlar arasında öncelikle mide içeriğinin asidik pH'ı gösterilebilir. Asidik ortam, birçok mikroorganizmanın yaşamasını ve çoğalmasını engelleyebilir. Bununla birlikte, karaciğerden ince bağırsağa salgılanan safra asitlerinin bakterisit etkisi de önemli bir faktördür. Safra asitleri, bağırsak lümeninde bulunan mikroorganizmaların büyümesini önleyebilir. Ayrıca, ince bağırsakta artan peristaltizm, bağırsak içeriğinin hızlı bir şekilde ilerlemesine ve mikrobiyotanın daha kısa süre kalmasına neden olabilir. Bu da mikrobiyotanın kolonizasyonunu ve çoğalmasını olumsuz etkileyebilir. Bağırsak mukozasında bulunan immünoglobulin IgA, mikrobiyotanın aglütinasyonuna yol açarak antimikrobiyal bir madde olarak görev yapar. Ayrıca, peristalsisin etkisiyle birlikte mikrobiyotanın ince bağırsakta daha uzun süre kalamamasına katkı sağlar. Bu faktörler bir araya geldiğinde, mide ve ince bağırsakta mikrobiyota popülasyonunun daha az bulunmasının çoklu ve kompleks bir nedenler dizisi olduğu görülmektedir [42, 44].

Bağırsak mikrobiyotasını düzenleyici faktörler

Bağırsak mikrobiyotası, yaş, genetik yapı, çevresel faktörler, yaşam tarzı ve temel olarak beslenme gibi çeşitli etmenlerden etkilenen dinamik bir ekosistemdir. Beslenme alışkanlıklarının coğrafi farklılıklara göre değişkenlik göstermesi, bu değişkenliğin farklı popülasyonların mikrobiyota yapısında etkilemektedir. Bilimsel ve klinik kanıtlar, diyetin bağırsak mikrobiyomunun oluşumunda önemli bir itici faktör olduğunu açıkça göstermektedir. Yavaş sindirilebilen karbonhidratlar (insan sütü glikanı, inülin ve fruktooligosakkarit), çözünmeyen kompleks karbonhidratlar ve proteinlerin diyet içeriği, Bacteroides, Clostridium ve Bifidobacterium gibi faydalı bakterilerin büyümesini kolaylaştırmaktadır. Diğer yandan, yağ tüketimi, Bacteroides, Clostridium ve Bifidobacterium sayısını baskılamaktadır; polifenoller ise genel olarak

Bacteroides ve Clostridium'u bastırırken Bifidobacterium'u desteklemektedir. Bu durum, beslenme alışkanlıklarının sağlık ve hastalık duyarlılığının önemli bir belirleyicisi olabileceğini vurgular. Diyet stratejileri, bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikleri potansiyel olarak tetiklemenin etkili bir yolunu sunar ve bu da sağlığımızı iyileştirmek için bağırsak mikrobiyomundaki anormalliklerin veya dengesizliklerin düzeltilmesini kolaylaştırır [45, 46].

Probiyotikler, Prebiyotikler, Sinbiyotikler

Bağırsak mikrobiyotasının insan sağlığı ve hastalığındaki rolüne dair artan kanıtlarla birlikte, tıp alanında probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve postbiyotiklerin önemi de artmıştır. Probiyotikler, sağlığa fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır ve yeterli miktarda tüketildiğinde bağırsak sağlığını desteklerler. Prebiyotikler ise sindirilmeyen maddelerdir (genellikle diyet lifleri), yararlı bağırsak bakterilerinin büyümesini ve aktivitesini teşvik ederler. Bu bileşenlerin kullanımı, bağırsak modülasyonu yoluyla sağlığı geliştirme ve hastalıkları tedavi etme potansiyeline sahiptir. Probiyotik mikroorganizmalar, canlı olarak tüketildiğinde insan sağlığına fayda sağlayan organizmalardır, prebiyotikler ise bu mikroorganizmaların beslenme kaynaklarıdır. Her ikisi de insan konakçısı ile simbiyotik bir ilişki içinde farklı roller üstlenir ve vücudun genel homeostazisine önemli katkılarda bulunur. Ayrıca, prebiyotikler ve sindirilmeyen gıda maddeleri, besin zenginleştirilmesi ve bağırsak mikrobiyotası ile bağışıklık sisteminin modülasyonu yoluyla probiyotiklerin büyümesini teşvik ederek insan sağlığını seçici olarak desteklerler. Dolayısıyla, probiyotiklerin tüketilmesi, sindirim sağlığından bağışıklık sistemi fonksiyonuna kadar geniş bir sağlık yelpazesine katkı sağlayabilir [47, 48, 49].

Prebiyotikler, yalnızca insan bağırsaklarında bulunan probiyotik mikroorganizmaların büyümesini teşvik etmekle kalmaz, aynı zamanda bağışıklık sisteminin uyarılmasına da katkıda bulunan besin bileşenleridir. Bununla birlikte, probiyotik bakterilerin doğal yaşam alanı olan fermente gıdaların tüketimi, bağırsakla ilgili rahatsızlıkların yanı sıra çeşitli hastalıkların tedavisine de önemli katkılar sağlar. Bu durum, prebiyotiklerin varlığıyla birlikte probiyotiklerin sağlık yararlarının artırılabilirliğini göstermektedir. Sonuç olarak, prebiyotikler ve probiyotiklerin bir araya gelmesi sindirim sistemi sağlığının korunmasında ve çeşitli hastalıkların tedavisinde kritik bir rol oynamaktadır [48, 50, 51].

Probiyotikler

Probiyotikler, yeterli miktarda diyetle alındığında sağlığa fayda sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Bu organizmalar genellikle süt ürünleri ve içeceklerde kullanılırken, kurutulmuş versiyonları da hap, kapsül veya gıdalara eklenebilecek karışımlar şeklinde sunulur. Laktobasillus'lar ve Bifidobacteria'lar, probiyotikler arasında en yaygın kullanılan türlerdir. Aynı zamanda Lactococcus, Streptococcus, Enterococcus ve Bacillus spp. ve Saccharomyces cinsine ait bazı maya türleri insan

beslenmesine yönelik probiyotik ürünler arasında yer almaktadır. Bu mikroorganizmaların, bağışıklık süreçlerini uyarmak ve patojen mikroorganizmaları inhibe etmek gibi etkileri olduğu bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir [52,53]. Probiyotiklerin tarihi, insanlık tarihinin erken dönemlerinde fermente gıdaların tüketilmesine dayanmaktadır. Elie Metchnikoff, bağırsak mikrobiyomunun yoğurt gibi fermente ürünlerde bulunan faydalı bakteriler aracılığıyla düzenlenebileceğini ve buna bağlı olarak sağlığın iyileştirilebileceğini öne sürmüştür. Bu öneri, probiyotik kavramının tıp literatüründe yer edinmesine yol açmıştır. Bu tür mikroorganizmalar, bağırsak mikroflorasını olumlu şekilde düzenleyebilir ve insan bağırsağında toksik bileşikler salan patojenik bakterilerin miktarını azaltabilir. Geçmişte, çeşitli hastalıkların tedavisinde çeşitli mikroorganizmalar kullanılmış ve bu da "probiyotik" teriminin kullanımına yol açmıştır. Ferdinand Vergin, 1954 yılında yayımladığı "Anti-und Probiotika" başlıklı makalesinde, tıbbi terminolojiye "probiyotikler" terimini tanıtmıştır. Aynı zamanda antibiyotiklerin bağırsak mikroflorası üzerindeki olumsuz etkilerini faydalı bakterilerle karşılaştırarak insan sağlığına olumlu bir etki sunduğunu vurgulamış ve bu faydalı mikroorganizmaları "probiyotika" olarak adlandırmıştır [48, 54, 55].

Domuzlarda E. coli'nin sebep olduğu enfeksiyonun tedavisi için ilk kez, probiyotik bir ürün ilaç olarak geliştirilmiştir. Benzer şekilde, Mann ve Spoerig (1974), Lactobacillus spp. ile fermente edilmiş yoğurt tüketen bireylerde düşük kan kolesterolü seviyelerinin belirlendiğini göstermiştir. Daha sonra, Harrison ve arkadaşları (1974), Lactobacillus acidophilus tüketen bebeklerde serum kolesterolünün azaldığını gözlemlemişlerdir. Yaygın olarak önerilen antibiyotiklerin etkisiz olduğu durumlarda, probiyotiklerin ikincil bağışıklık savunma sistemi olarak önemli olduğu Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kabul edilmiştir. Lactobacillus, Bifidobacterium ve Enterococcus gibi çeşitli bağırsak bakterileri faydalıdır ve bağırsak mikrobiyotasının stabilitesini artırarak iyileştirir. Probiyotikler, antimikrobiyaller, laktoz intoleransı, ishal hastalıkları, ülser tedavisi, bağışıklık uyarımı, gıdaların korunması, kolon kanseri ve diğer pek çok sağlık yönünden fayda sağlar [48, 56, 57].

Probiyotiklerin bağırsak hastalıklarına karşı etki mekanizmaları çeşitlidir. Kolonizasyon, bu bakterilerin probiyotik etkinliğini başlatmanın en etkili yollarından biridir. Ayrıca, probiyotikler çeşitli inhibitör maddeler üreterek diğer patojenleri inhibe eder; bunlar arasında organik asitler, kısa zincirli yağ asitleri, karbondioksit, hidrojen peroksit, asetaldehit, asetoin, diasetil, bakteriyosinler ve bakteriyosin benzeri maddeler bulunmaktadır. Bakteriyosinler, ribozomal olarak sentezlenen antimikrobiyal peptitler veya proteinlerdir ve farklı patojenik bakterilere karşı dar ila geniş aralıkta antimikrobiyal spektrum sergilerler. Probiyotik bakterilerin bakteriyosinleri, gıda, ilaç, veterinerlik ve beşeri ilaçlarda güvenli uygulamaları nedeniyle önem kazanmıştır; bunlar, hücre canlılığını azaltarak ve bakteri hücrelerinin metabolizmasını veya toksin üretimini etkileyerek birçok bakteriyi etki ederler. Ayrıca, besin rekabeti de probiyotik etki mekanizması olarak kabul edilir. Probiyotikler, besinleri tüketen ve konakçıyı mahrum bırakan patojenleri engelleyerek bu şekilde etki gösterirler [48, 58, 59].

Prebiyotikler

Prebiyotikler sindirilemeyen, fermente olabilen ve konakçıya fayda sağlayan gastrointestinal bakterilerin bileşimini ve/veya aktivitesini değiştiren gıda bileşenleridir. Bu bileşenler genellikle diyet lifleri olarak bilinir, ancak tüm diyet lifleri prebiyotik özelliklere sahip değildir. Prebiyotiklerin başlıca grupları arasında inulin ve fruktooligosakkaritler (FOS'lar), galakto-oligosakkaritler (GOS'lar), polidekstroz gibi glikozdan türetilen oligosakkaritler ve pektin oligosakkaritler (POS'lar) bulunur. Bu bileşikler doğal olarak birçok gıda ürünüde bulunabilir, örneğin: sarımsak, soğan, hindiba, kuşkonmaz, yer elması, domates, buğday, arpa ve çavdar gibi. Ancak, bazı prebiyotiklerin düşük konsantrasyonlarda bulunduğu göz önüne alındığında, bazıları büyük ölçekte sentetik olarak üretilmekte ve gıda ürünlerine eklenmektedir [60, 61, 62]. Başlangıçta prebiyotikler, "kolonda halihazırda yerleşik olan bir veya sınırlı sayıda bakterinin büyümesini ve/veya aktivitesini seçici olarak uyararak konakçıyı yararlı bir şekilde etkileyen, sindirilmeyen bir gıda bileşeni" olarak tanımlanmıştır. Ancak, zamanla bu tanım sadece kolonda yaşayan bakterilerin uyarılmasını değil, aynı zamanda insan vücudundaki diğer bakterilerin de uyarılmasını kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler Bilimsel Birliği, prebiyotiğin şu tanımını önermektedir: "sağlığa fayda sağlayan, konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan bir substrat". Prebiyotikler, birçok doğal üründe ve diyet içeriğinde bulunabilen sindirilmeyen polisakkaritlerdir, örneğin oligosakkaritler, fruktanlar (fruktooligosakkaritler, inülin) ve galaktooligosakkaritler. Prebiyotik karbonhidratların bakteriyel fermentasyonu, bütirik asit, asetik asit veya propiyonik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA'lar) üretilmesiyle sonuçlanır. Prebiyotikler ve kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), bağırsak sağlığı açısından kritik öneme sahiptir. Bu bileşenler, bağışıklık sistemi üzerinde uyarıcı etkiye sahip olabilir, bağırsak mikrobiyotası için enerji kaynağı sağlayabilir ve zararlı bağırsak bakterilere karşı koruyucu özelliklere sahip olabilir. Ayrıca, bir dizi deneysel çalışma, prebiyotiklerin zihinsel bozukluklar, diyabet, irritabl bağırsak sendromu (IBS), bulaşıcı hastalıklar gibi hastalıkların şiddetini azaltmaya ve kolon kanseri riskini azaltmaya yardımcı olabileceğini göstermektedir.

Gıda kalitesinin ve insan sağlığının iyileştirilmesi için prebiyotiklerin endüstriyel gelişimi, günümüzde artan bir öneme sahiptir. Özellikle bisküvi, şekerleme, sofra tatlandırıcısı, dondurulmuş yoğurt gibi gıda ürünlerinin geliştirilmesinde prebiyotik içeriğinin kullanılması, fonksiyonel gıda pazarındaki çeşitliliği artırmakta ve tüketiciye sağlık yararları sunmaktadır. Japonya'da belirli sağlık kullanımına yönelik gıdaları (FOSHU) düzenleyen kuruluşlar, laktuloz, laktosukroz ve oligosakkaritler gibi çeşitli prebiyotikleri içeren ürünleri onaylamıştır. Bu da prebiyotik içeren gıdaların sağlık üzerindeki olumlu etkilerini vurgulayan bir adımdır. Prebiyotik gıdalara diğer örnekler ise yoğurtlar, tahıllar, lif açısından zengin bisküviler, kekler, soslar, toz içecekler, makarna, tahıl barları, bebek maması, ekmekler ve çeşitli meyve suları gösterilebilir. Bu çeşitlilik, prebiyotiklerin sağlık açısından

önemini vurgulamakta ve endüstriyel gelişiminin insan sağlığına olan katkısını göstermektedir [48, 62, 63].

Sinbiyotikler

Sinbiyotikler, hem probiyotikleri hem de prebiyotikleri içeren tek bir formülasyonda bulunan ürünler olarak tanımlanır. Uluslararası Sinbiyotikler ve Probiyotikler Derneği (ISAPP) tarafından yapılan en yeni tanıma göre, sinbiyotikler "konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan, konakçı mikroorganizmalar tarafından seçici olarak kullanılan canlı mikroorganizmalar ve substrat(lar)dan oluşan bir karışım" olarak tanımlanmaktadır. Özellikle birlikte kullanıldığında, prebiyotik ve probiyotikler sinerjik veya süş/prebiyotiğe özgü bağımsız özellikler gösterebilir [64, 65].

Probiyotik ve Prebiyotiklerin Etki Mekanizması

Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin etki mekanizmaları oldukça karmaşık ve çeşitlidir. Bu mekanizmalar genellikle süşa ve bileşiğe özgüdür, yani belirli probiyotik veya prebiyotik türleri için farklılık gösterebilirler. Birçok mekanizma bilinmesine rağmen, gözlemlenen sağlık etkileri ve uzun vadeli sonuçların daha iyi anlaşılması için yapı-işlev ilişkileri hakkında daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bu konuda yapılan çağrılar, probiyotik ve prebiyotiklerin biyolojik etkilerinin tam olarak anlaşılmasının önemini vurgulamaktadır [66, 67, 68]. Probiyotikler, hücre yapısında bulunan veya metabolik ürünler olarak salgılanan moleküler etkileşim aracılığıyla hem konakçı hem de mikrobiyom ile etkileşime girer. Probiyotik metabolitler, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla mikrobiyotaya etki edebilir; bunlar arasında çapraz beslenme etkileşimleri, gastrointestinal mikroçevredeki değişiklikler (örneğin, pH'nın düşürülmesi), besinler ve bağlanma bölgeleri için rekabet ve süşa özgü antibakteriyel bileşiklerin üretimi gibi mekanizmalar bulunur. Bu etkiler, probiyotiklerin patojen aşırı büyüme durumlarında, örneğin vajinal ve oral disbiyozlar gibi, sağlık yararlarına aracılık etme yeteneğine katkıda bulunur [66, 67]. Konakçı hücrelerle ilgili olarak, probiyotik etki mekanizmaları doğrudan bağırsak epiteli, enteroendokrin ve bağışıklık hücreleri ile etkileşime geçebilir. Bu etkileşimler, lokal bağırsak etkilerinin yanı sıra sistemik etkilere de yol açabilir. Bunlar arasında bağırsak bariyer bütünlüğünün artırılması ve inflamasyonun azaltılması gibi etkiler bulunabilir. Ayrıca, probiyotikler konakçı bileşiklerin enzimatik metabolizmasını da etkileyebilirler [66, 69].

Klasik prebiyotik etkiler, belirli mikrobiyel grupların substratları tüketmesiyle sağlanır ve bu grupların büyümesi ile metabolik aktiviteleri teşvik edilir. Prebiyotik uygulamaları, mikrobiyal kompozisyonda meydana gelen değişiklikler aracılığıyla konakçının sağlık durumunu etkiler. Bununla birlikte, prebiyotik moleküller ayrıca konakçı reseptörlerle etkileşime girerek inflamasyonu azaltabilir ve bağırsak bariyer fonksiyonunu iyileştirebilir [66, 68, 69].

Sonuç olarak, probiyotikler ve prebiyotiklerin sağlık yararları ve etki mekanizmaları hala aktif araştırma konularıdır ve daha fazla anlayışın geliştirilmesi için çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu alanlardaki derinlemesine araştırmalar, bu faydalı mikroorganizmaların sağlık üzerindeki etkilerini daha iyi anlamamıza ve potansiyel

terapötik uygulamalarını geliştirmemize yardımcı olacaktır [66, 67, 68, 69].

Probiyotik ve Prebiyotiklerin Bağırsak Geçirgenliği Üzerine Etkisi

Prebiyotikler, sindirilmeyen diyet bileşenleri olup, konakçı sağlığına fayda sağlayabilen özelliklere sahiptirler. Obez yetişkinler üzerinde yapılan bir araştırmada, prebiyotik galaktooligosakkarit, sindirim sürecindeki belirteçlerin postaspirin atılımını azaltmıştır. Ancak, çocuklarda yapılan bir başka çalışmada, prebiyotiğin (özellikle oligofruktozla zenginleştirilmiş inülin) bağırsak geçirgenliği üzerinde yalnızca sınırlı etkileri olduğu gözlemlenmiştir [70, 71]. Tip 1 diyabetli bireylerde ise prebiyotik tüketiminin Bifidobacterium bakterilerinin bolluğunda artışla ilişkilendirilmiştir. Ancak, bu artış, prebiyotik alımından sonra belirli bir süre geçtikten sonra kaybolmuştur. Prematüre bebeklerde yapılan bir çalışmada ise, insan dışı süt kaynaklı prebiyotiklerin (galaktooligosakkaritler, fruktooligosakkaritler ve asidik oligosakkaritler karışımı) enteral takviyesinin bağırsak geçirgenliğini etkilemediği bulunmuştur [71, 72]. Benzer şekilde, yanık hastalarında yapılan bir deneyde, prebiyotik alımının gastrointestinal bariyer fonksiyonunu iyileştirmedeği tespit edilmiştir. Bu bulgular, prebiyotiklerin sindirim sistemi sağlığı üzerindeki etkilerini daha iyi anlamak için önemli bir katkı sağlamaktadır [70]. Şekersiz prebiyotikler arasında yer alan soya proteini hidrolizatları, epitelyal bariyer fonksiyonunu artırma potansiyeline sahip olabilecekleri için yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Bir çalışmada, 6 farklı soya hidrolizatının, T84 epitelyal hücrelerinde kalsiyum iyonofor A23187'nin neden olduğu bariyer fonksiyonlarında azalmayı engelleme yetenekleri incelenmiştir. Bu araştırmada, farklı hücresel yollarda bariyer bozuculara maruz kalan hücrelerin bir hidrolizatla A23187 ve mellitin tarafından indüklenen azalmış TEER (Transepithelial Electrical Resistance - Epitel Elektriksel Direnç) ve artan claudin-1, azalan claudin-2 ifadesini engellediği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, belirli soya hidrolizatlarının epitelyal bariyerin güçlendirilmesi amacıyla özel olarak tasarlanabileceğini düşündürmektedir [70, 72, 73].

Probiyotikler, diyet kaynaklarında bulunan canlı mikroorganizmalar olup, bağırsak bariyerinin bütünlüğünü artırarak bağırsak mukozasında homeostazı koruma, bütirat üretimini artırma ve sıkı bağlantı proteinlerini (örneğin okludin ve claudin 3) güçlendirme gibi konakçı üzerinde faydalı etkiler gösterebilirler. Son zamanlarda, probiyotiklerin bağırsak bariyerini ve mikrobiyomu nasıl değiştirebildiği dikkatlice incelenmiş ve bu çalışmada özetlenmiştir [74, 75]. İlk olarak, sağlıklı bireyler üzerinde yapılan randomize, çapraz bir çalışmada, 1012 L. plantarum hücrelerinin intraduodenal uygulanması, zona okludens 1'in duodenal ekspresyonunu artırmıştır (ancak okludin değil) ve toll benzeri reseptör (TLR)-2 sinyali, bir kontrol grubuna kıyasla artırmıştır. İkinci bir çalışmada ise, probiyotik *Lactobacillus* GG'nin insanlarda indometazin nedeniyle oluşan bağırsak

mukozal bariyer değişiklikleri üzerinde önemli bir etkisi olmadığı, ancak mide üzerinde etkili olduğu görülmüştür [76]. Probiyotikler, konakçının bağışıklık sistemini çeşitli etki mekanizmaları aracılığıyla güçlendirir. Bu mekanizmalar arasında organik asitlerin üretilmesi, bağırsak pH'nın düşürülmesi, enzim üretimi, mün salgılanması ve bağışıklık sistemini doğrudan etkilemesi (örneğin, inflamasyonu azaltmak, fagositozu ve antikor üretimini teşvik etmek gibi) yer almaktadır. Bu etkiler, konak hücrelerini ve diğer komensal mikroorganizmaları destekler ve çapraz beslenme, komensallerin stabilizasyonu ve antimikrobiyal bileşenlerin üretilmesi gibi sonuçlara yol açar. Bu mekanizmaların bir araya gelmesi, probiyotiklerin bağışıklık sistemini güçlendirmesini sağlar [70, 77]. Bron ve ekibi tarafından belirlenen çalışmalar doğrultusunda, probiyotiklerin, patojenleri antagonize etme kapasitesi doğrudan veya dolaylı eylemlerle gerçekleşebildiği gözlemlenmiştir. Doğrudan mekanizmalar şunlardır: İlk olarak, bakteriler karbonhidrat substratları için rekabet ederek enterik patojenlerle mücadele ederler. İkincisi, örneğin *Lactobacillus salivarius* UCC118 gibi bazı bakteri türleri, farelerde *Listeria monocytogenes*'e bağlı gıda kaynaklı enfeksiyonlara karşı koruma sağlayan in vivo bakteriyosin üretirler. Üçüncüsü, *Bacteroides* türlerinin tip VI salgılama sistemi (T6SS), antibakteriyel proteinlerin salınmasına yol açar. Dördüncüsü, probiyotikler, patojenlerin epitelyal hücrelere yapışmasını engelleyen ortak reseptörlere rekabet yoluyla müdahale ederler. Bu tür etkileşimlerde, piluslar, mün bağlayıcı proteinler, TLR (Toll-benzeri reseptör) ligandları, lipotekoik asit, ekzopolisakkaritler ve yüzey ilişkili proteinler gibi çeşitli hücre yüzey yapıları, konakçı-probiyotik etkileşimlerine aracılık eder [70, 74]. Probiyotiklerin patojenleri antagonize ettiği dolaylı mekanizmalar da bulunmaktadır. Bunlar şunları içerir: İlk olarak, mikrobiyotik ilişkili moleküler modellerin, bağışıklık savunmasını aktive eden ve enfeksiyona karşı koruma sağlayan TLR'ler ve nükleotit bağlayıcı oligomerizasyon alanı benzeri reseptörler gibi konak modeli tanıma reseptörleri tarafından tanınması. İkinci bir dolaylı mekanizma, defensinlerin (enterositlerde) ve antimikrobiyal faktörlerin (Paneth hücrelerinde) ekspresyonunu indükleyen TLR sinyalıdır; üçüncüsü, bakteriyel peptidoglikanın nükleotid bağlama oligomerizasyon alanı 2'nin tanınması, kriptinlerin (birçok Gram-negatif ve Gram-pozitif bakteri, mantar ve zarflı virüslere karşı aktif defensinler olan disülfür açısından zengin katyonik antimikrobiyal peptitler) Paneth hücreleri tarafından ekspresyonunu artırır. Dördüncü dolaylı mekanizma, lenfoid hücrelerin IL-22 salgılamasını uyararak komensal mikropların algılanmasından kaynaklanır; ikinci sinyaller, esas olarak ince bağırsakta eksprese edilen ve bakterisidal aktivite yoluyla konakçı savunma sürecini modüle eden Reg3 proteinleri dahil olmak üzere mün ve antimikrobiyallerin ekspresyonunu artırır. Son olarak, ileumdaki segmentli filamentli bakteriler, B ve T hücrelerinin olgunlaşmasını uyarır, slgA ve T yardımcı (Th17) hücre farklılaşmasını artırır ve inflammatuar sitokinleri ve IL-22'yi artırır [78, 79]. Probiyotiklerin

bağırsak geçirgenliğini değiştirdiğine dair kanıtlar belirsizdir. Mukozal geçirgenliğin arttığı durumlardan biri olan poşitte, geçirgenlikteki değişikliğe yol açan çeşitli potansiyel mekanizmalar bulunmaktadır. Bu mekanizmalardan biri, aktif poşitli hastalardan alınan dışkı proteazlarının etkisidir; bu proteazların PAR2 reseptörlerini aktive ettiği ve bunun sonucunda epitelyal bariyerin bozulmasına ve geçirgenliğin artmasına neden olduğu gösterilmiştir. Poşitli hastalık ayrıca sıkı bağlantı proteinleri olan ZO-1 ve okludin gibi yapıları da etkileyebilir. Poşitli hastalardan alınan dışkı süpernatantlarında, sağlıklı kontrollerden veya normal poşitli hastalardan elde edilen dışkı süpernatantlarından farklı olarak, proteazların PAR2 ve PAR4'ü (ancak PAR1'i değil) parçaladığı gösterilmiştir. İnflammatuar bağırsak hastalığı veya NSAID'ler gibi stres faktörlerine yanıt olarak mukozal geçirgenliğin bu önemli bozulması, probiyotiklerin bağırsak geçirgenliği üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için temel oluşturur [70, 80]. Probiyotiklerle yapılan klinik çalışmalar, inflamasyonun baskılanmasında etkinlik gösteren değişikliklerin bariyer fonksiyonundaki değişikliklerle ilişkilendirilebileceğine dair bazı kanıtlar sağlamaktadır. Ancak, bu denemelerde bariyer fonksiyonu veya geçirgenliğin resmi ölçümünün bulunmaması, azaltılmış geçirgenliğin yararlı etkilerinin kesin bir şekilde belirlenmesine engel olmuştur. Ayrıca, bir Cochrane sistematik incelemesi ve meta-analizi, probiyotiklerin kese iltihabı üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Sonuçlar, *Lactobacillus GG*'nin 12 haftada klinik iyileşme sağlamadığını ve *Bifidobacterium longum*'un hastaları daha sonraki akut kese iltihabı ataklarından korumadığını göstermiştir. Ancak, VSL#3 adlı spesifik bir formülasyonun, klinik remisyonun sürdürülmesinde plasebodan daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, in vitro veya in vivo çalışmalardan elde edilen deneysel verilerle uyumludur. Probiyotikler ve prebiyotikler, obeziteye bağlı yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların tedavisinde ve önlenmesinde önerilmiş olmalarına rağmen, terapötik kullanımlarının yeterli kalitede klinik çalışmalarla desteklenmediği belirtilmiştir [70, 78].

Sonuç

Probiyotikler ve prebiyotikler, konakçı sağlığını iyileştirmek amacıyla kullanılan mikrobiyotik yönetim araçlarıdır. Bu araçlar, doğrudan ağız boşluğu, vajinal yol ve cilt gibi diğer bölgelere uygulanabileceği gibi, temel olarak bağırsak yoluyla gastrointestinal etkileri hedeflerler. Son on yılda yapılan araştırmalar, bağırsak mikrobiyomu üzerine büyük bir birikimi ortaya koymuş ve bu da bağırsak mikrobiyotasını modüle etme amacıyla probiyotikler ve prebiyotiklere olan ilginin artmasına yol açmıştır. Bu yaklaşımların halk sağlığı açısından önemi göz önüne alındığında, bu araçların klinik uygulamaları ve kullanımlarına ilişkin gerçek ve destekleyici bilgilere yeniden bakma zamanı gelmiştir. *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Saccharomyces* suşları, probiyotik olarak uzun bir süredir güvenli ve etkili bir şekilde

kullanılmaktadır. Ancak, Roseburia spp., Akkermansia spp., Propionibacterium spp. ve Faecalibacterium spp. gibi diğer mikroorganizmalar gelecek için umut vaat etmektedir. Prebiyotikler açısından, glukanlar ve fruktanlar üzerine sağlam kanıtlar bulunmaktadır ve diğer maddelerin (örneğin, mannoz, glikoz, ksiloz, pektin, nişastalar, insan sütü ve polifenollerin oligomerleri) prebiyotik etkileri konusundaki kanıtlar giderek artmaktadır. Gelecekteki probiyotik araştırmaları için, ilgili hedef popülasyonlarda bileşimsel ve fonksiyonel mikrobiyal disbiyoz seviyelerinin belirlenmesi ve disbiyozu karşı koruyucu etki gösterebilecek sağlıklı mikrobiyotanın potansiyel üyelerinin tanımlanması önemlidir. Kommensal ve patojenik bakterilere atfedilen moleküler etki mekanizmalarının anlaşılması, daha etkili probiyotik ürünlerin tasarlanmasına katkı sağlayabilir. Gastrointestinal kanalındaki tür ve suş çeşitliliği, mikrobiyal genlerin çeşitliliği ve bu genlerin aktiviteleri gibi faktörlerin incelenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarların çıkar çatışması yoktur.

Bilgi

Bu çalışma herhangi bir finansal destek alınmaksızın gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada yapay zekâ destekli herhangi bir araç kullanılmamıştır.

Etik Beyan

Bu çalışma etik kurul onayı gerektirmemektedir.

Kaynaklar

- [1] Croci S., D'Apolito LI., Gasperi V., Catani MV., Savini I. Dietary Strategies for Management of Metabolic Syndrome: Role of Gut Microbiota Metabolites, *Nutrients.*, 13(5) (2021) 1389. doi: 10.3390/nu13051389.
- [2] Thriene K., Michels KB., Human Gut Microbiota Plasticity throughout the Life Course, *Int J Environ Res Public Health.*, 20(2) (2023) 1463. doi: 10.3390/ijerph20021463.
- [3] Fekete EE., Figeys D., Zhang X. Microbiota-directed biotherapeutics: considerations for quality and functional assessment, *Gut Microbes.*, 15(1) (2023) 2186671. doi: 10.1080/19490976.2023.2186671.
- [4] Liu L., Wang H., Chen X., Xie P. Gut microbiota: a new insight into neurological diseases, *Chin Med J (Engl).* 136 (11) (2023) 1261-1277. doi: 10.1097/CM9.0000000000002212.
- [5] Hertli S., Zimmermann P. Molecular interactions between the intestinal microbiota and the host, *Mol Microbiol.*, 117(6) (2022) 1297-1307. doi: 10.1111/mmi.14905.
- [6] Roman P., Cardona D., Sempere L., Carvajal F. Microbiota and organophosphates, *Neurotoxicology.*, (75) (2019) 200-208. doi: 10.1016/j.neuro.2019.09.013.
- [7] Gupta SK., Vyavahare S., Duchesne Blanes IL., Berger F., Isaacs C., Fulzele S. Microbiota-derived tryptophan metabolism: Impacts on health, aging, and disease, *Exp Gerontol.*, (183) (2023) 112319. doi: 10.1016/j.exger. 2023.112319.
- [8] Morreale C., Bresesti I., Bosi A., Baj A., Giaroni C., Agosti M., Salvatore S. Microbiota and Pain, *Save Your Gut Feeling, Cells.*, 11(6) (2022) 971. doi: 10.3390/cells11060971.
- [9] Xue W., Li JJ., Zou Y., Zou B., Wei L. Microbiota and Ocular Diseases, *Front Cell Infect Microbiol.*, 21(11) 2021 759333. doi: 10.3389/fcimb.2021.759333.
- [10] Zhang F., Lau RL., Liu Q., Su Q., Chan FKL., Ng SC. Gut microbiota in COVID-19: key microbial changes, potential mechanisms and clinical applications, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 20(5) (2023) 323-337. doi: 10.1038/s41575-022-00698-4.
- [11] Cuomo P., Capparelli R., Alifano M., Iannelli A., Iannelli D. Gut Microbiota Host-Gene Interaction, *Int.*, 23(22) (2022)13717. doi: 10.3390/ijms232213717.
- [12] Pant A., Maiti TK., Mahajan D., Das B. Human Gut Microbiota and Drug Metabolism, *Microb Ecol.*, 86(1) 2023 97-111. doi: 10.1007/s00248-022-02081-x.
- [13] Procházková N., Falony G., Dragsted LO., Licht TR., Raes J., Roager HM. Advancing human gut microbiota research by considering gut transit time, *Gut.*, 72(1) 180-191 (2023) Jan; doi: 10.1136/gutjnl-2022-328166.
- [14] Żółkiewicz J., Marzec A., Ruszczyński M., Feleszko W. Postbiotics-A Step Beyond Pre- and Probiotics, *Nutrients.*, 12(8) 2020 2189. doi: 10.3390/nu12082189. PMID: 32717965; PMCID: PMC7468815.
- [15] Aguilera M., Daddaoua A. Prebiotics and Probiotics: Healthy Biotools for Molecular Integrative and Modulation Approaches, *Int J Mol Sci.*, 2023 Apr 20;24(8):7559. doi: 10.3390/ijms24087559.
- [16] Asha MZ., Khalil SFH. Efficacy and Safety of Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A systematic review and metaanalysis, *Sultan Qaboos Univ Med J.*, 20(1) e13-e242020 (2020) Feb;. doi: 10.18295/squmj.2020.20.01.003.
- [17] Yadav MK., Kumari I., Singh B., Sharma KK., Tiwari SK. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics, *Appl Microbiol Biotechnol.*, 106(2) (2022) 505-521 2022. doi: 10.1007/s00253-021-11646-8.
- [18] Tüba-Mikrobiyot ve İnsan Sağlığı Sempozyumu Raporu, ANKARA (2017)
- [19] Pascale A., Marchesi N., Marelli C., Coppola A., Luzi L., Govoni S., Giustina A., Gazzaruso C. Microbiota and metabolic diseases, *Endocrine.*, 61(3) (2018) 357- 371. doi: 10.1007/s12020-018-1605-5.
- [20] El-Sayed., Amr et al. "Microbiota's role in health and diseases," *Environmental science and pollution research international.*, 28(28) (2021) 36967-36983. doi:10.1007/s11356-021-14593-z
- [21] Cunha AJ., Leite AJ., Almeida IS. The pediatrician's role in the first thousand days of the child: the pursuit of healthy nutrition and development, *J Pediatr (Rio J.)*, 91(6 Suppl 1) (2015) 44-51. doi: 10.1016/j.jpmed.2015.07.002.
- [22] Reynolds HM., Bettini ML. Early-life microbiota-immune homeostasis, *Front Immunol.*, 23(14) 2023 1266876. doi: 10.3389/fimmu.2023.1266876. PMID: 37936686; PMCID: PMC10627000.
- [23] Kalbermatter C., Fernandez Trigo N., Christensen S., Ganai-Vonarburg SC. Maternal Microbiota, Early Life Colonization and Breast Milk Drive Immune Development in the Newborn, *Front Immunol.*, (13)12 2021 683022. doi: 10.3389/fimmu. 2021.683022.
- [24] Dominguez-Bello MG., Costello EK., Contreras M., Magris M., Hidalgo G., Fierer N., Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns, *Proc Natl Acad Sci. USA.* 107(26) (2010) 11971-5. doi: 10.1073/pnas.1002601107. Epub 2010 Jun 21.
- [25] Amenyogbe N., Kollmann TR., Ben-Othman R. Early-Life Host-Microbiome Interphase, The Key Frontier for Immune Development., *Front Pediatr.* 24 (5) (2017)111. doi: 10.3389/fped.2017.00111.
- [26] Gomez de Agüero M., Ganai-Vonarburg SC., Fuhrer T., Rupp S., Uchimura Y., Li H., Steinert A., Heikenwalder M., Hapfelmeier S., Sauer U., McCoy KD., Macpherson AJ. The maternal microbiota

- drives early postnatal innate immune development, *Science*, 351(6279) (2016) 1296-302. doi: 10.1126/science.aad2571.
- [27] Martin R., Makino H., Cetinyurek Yavuz A., Ben-Amor K., Roelofs M., Ishikawa E., Kubota H., Swinkels S., Sakai T., Oishi K., Kushi A., Knol J. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota, *PLoS One*, 11(6) (2016) 0158498. doi: 10.1371/journal.pone.0158498.
- [28] Ottman N., Smidt H., de Vos WM., Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol.*, (2) 82012(104). doi: 10.3389/fcimb.2012.00104.
- [29] de la Cuesta-Zuluaga J., Kelley ST., Chen Y., Escobar JS., Mueller NT., Ley RE., McDonald D., Huang S., Swafford AD., Knight R., Thackray VG. Age- and Sex-Dependent Patterns of Gut Microbial Diversity in Human Adults, *mSystems*, 4 (4) (2019) 00261-19. doi: 10.1128/mSystems.00261-19.
- [30] Donati Zeppa S., Agostini D., Ferrini F., Gervasi M., Barbieri E., Bartolacci A., Piccoli G., Saltarelli R., Sestili P., Stocchi V. Interventions on Gut Microbiota for Healthy Aging, *Cells*, 12(1) (2022) 34. doi: 10.3390/cells12010034.
- [31] O'Toole PW., Jeffery IB. Gut microbiota and aging. *Science*. 350 (6265) (2015) 1214-5. doi: 10.1126/science.aac8469.
- [32] Gerritsen., Jacoline, et al. "Intestinal microbiota in human health and disease: the impact of probiotics," *Genes & nutrition*, 6 (2011) 209-240
- [33] Wang J., Zhu N., Su X., Gao Y., Yang R. Gut-Microbiota-Derived Metabolites Maintain Gut and Systemic Immune Homeostasis, *Cells*, 12(5) (2023) 9793. doi: 10.3390/cells12050793.
- [34] Riccio P., Rossano R. The human gut microbiota is neither an organ nor a commensal, *FEBS Lett.*, 594(20) (2020) 3262-3271. doi: 10.1002/1873-3468.13946.
- [35] Chen Y., Zhou J., Wang L. Role and Mechanism of Gut Microbiota in Human Disease, *Front Cell Infect Microbiol.*, 17 (11) 820219 625913. doi: 10.3389/fcimb.2021.625913.
- [36] Wegierska AE., Charitos IA., Topi S., Potenza MA., Montagnani M., Santacroce L. The Connection Between Physical Exercise and Gut Microbiota: Implications for Competitive Sports Athletes, *Sports Med.*, 52 (10) (2022) 2355-2369. doi: 10.1007/s40279-022-01696-x.
- [37] Berding K., Vlckova K., Marx W., Schellekens H., Stanton C., Clarke G., Jacka F., Dinan TG., Cryan JF. Diet and the Microbiota-Gut-Brain Axis: Sowing the Seeds of Good Mental Health, *Adv Nutr.*, 12 (4) (2021) 1239-1285. doi: 10.1093/advances/nmaa181.
- [38] Lloyd-Price J., Abu-Ali G., Huttenhower C. The healthy human microbiome, *Genome Med.*, 8(1) (2016) 51doi: 10.1186/s13073-016-0307-y.
- [39] Valdes AM., Walter J., Segal E., Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health, *BMJ*, 13 (361) (2018) 2179 doi: 10.1136/bmj.k2179.
- [40] Bäckhed F., Fraser CM., Ringel Y., Sanders ME., Sartor RB., Sherman PM., Versalovic J., Young V., Finlay BB. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications, *Cell Host Microbe*, 12(5) (2012) 611-22. doi: 10.1016/j.chom.2012.10.012.
- [41] Walter J., Ley R. The human gut microbiome: ecology and recent evolutionary changes, *Annu Rev Microbiol.*, 65 (411) (2011) 29. doi: 10.1146/annurev-micro090110-102830.
- [42] Anwar H., Iftikhar A., Muzaffar H., Almatroudi A., Allemailem KS., Navaid S., Saleem S., Khurshid M. Biodiversity of Gut Microbiota: Impact of Various Host and Environmental Factors, *Biomed Res Int.*, 12 (2021) (2021) 5575245. doi: 10.1155/2021/5575245.
- [43] Stevens CE., Hume ID., Contributions of microbes in vertebrate gastrointestinal tract to production and conservation of nutrients, *Physiol Rev.*, 78(2) (1998) 393-427. doi: 10.1152/physrev.
- [44] Kanno T., Matsuki T., Oka M., Utsunomiya H., Inada K., Magari H., Inoue I., Maekita T., Ueda K., Enomoto S., Iguchi M., Yanaoka K., Tamai H., Akimoto S., Nomoto K., Tanaka R., Ichinose M., Gastric acid reduction leads to an alteration in lower intestinal microflora, *Biochem Biophys Res Commun.*, 381(4) (2009) 666-70. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.02.109.
- [45] Rinninella E., Tohumcu E., Raoul P., Fiorani M., Cintoni M., Mele MC., Cammarota G., Gasbarrini A., Ianiro G., The role of diet in shaping human gut microbiota, *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, Feb-Mar; (62-63) 101828. doi: 10.1016/j.bpg.2023.101828.
- [46] Lee., Yuan-Kun. "Effects of diet on gut microbiota profile and the implications for health and disease," *Bioscience of microbiota, food and health.*, 32 (1) (2013) 1-12. doi:10.12938/bmfh.32.1.
- [47] Salminen S., Collado MC., Endo A., Hill C., Lebeer S., Quigley EMM., Sanders ME., Shamir R., Swann JR., Szajewska H., Vinderola G. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 18 (9) (2021) 649-667. doi: 10.1038/s41575-021-00440-6.
- [48] Swanson KS., Gibson GR., Hutkins R., Reimer RA., Reid G., Verbeke K., Scott KP., Holscher HD., Azad MB., Delzenne NM., Sanders ME. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 17 (11) (2020) 687-701. doi: 10.1038/s41575-020-0344-2
- [49] Ji J., Jin W., Liu SJ., Jiao Z., Li X. Probiotics, prebiotics, and postbiotics in health and disease, *MedComm.*, 4;4(6) (2020) 420 doi: 10.1002/mco2.420.
- [50] Gibson GR., Hutkins R., Sanders ME., Prescott SL., Reimer RA., Salminen SJ., Scott K., Stanton C., Swanson KS., Cani PD., Verbeke K., Reid G. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics, *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 14 (8) (2017) 491-502. doi: 10.1038/nrgastro.2017.75.
- [51] Louis P., Flint HJ., Michel C. How to Manipulate the Microbiota: Prebiotics, *Adv Exp Med Biol.*, (902) (2016) 119-42. doi: 10.1007/978-3-319-31248-4_9.
- [52] Cresci GAM., Lampe JW., Gibson G. Targeted Approaches for In Situ Gut Microbiome Manipulation, *JPN J Parenter Enteral Nutr.*, 44 (4) (2020) 581-588. doi: 10.1002/jpen.1779.
- [53] Satokari R. Modulation of Gut Microbiota for Health by Current and Next-Generation Probiotics. *Nutrients*. 2019 Aug 15;11(8):1921. doi: 10.3390/nu11081921. PMID: 31443276; PMCID: PMC6723275.
- [54] Mackowiak PA. Recycling metchnikoff: probiotics, the intestinal microbiome and the quest for long life, *Front Public Health.*, 13 (1) 2013 52. doi: 10.3389/fpubh.2013.00052.
- [55] Sarowska J., Choroszy-Król I., Regulski-Iłow B., Frej-Mądrzak M., Jama-Kmieć A. The therapeutic effect of probiotic bacteria on gastrointestinal diseases, *Adv Clin Exp Med.*, 22 (5) (2013) 759-66.
- [56] Parvez S., Malik KA., Ah Kang S., Kim HY. Probiotics and their fermented food products are beneficial for health, *J Appl Microbiol.*, 100 (6) (2006) 1171-85. doi: 10.1111/j.1365-2672.2006.02963.x.
- [57] You S., Ma Y., Yan B., Pei W., Wu Q., Ding C., Huang C. The promotion mechanism of prebiotics for probiotics, A review, *Front Nutr.*, 5 (9) (2022) 10005172022 doi: 10.3389/fnut.2022.1000517.
- [58] Ojima MN., Yoshida K., Sakanaka M., Jiang L., Odumaki T., Katayama T. Ecological and molecular perspectives on responders and non-responders to probiotics and prebiotics, *Curr Opin Biotechnol.*, 2022 (73) (2021) 108-120. doi: 10.1016/j.copbio.2021.06.023.

- [59] Chang CJ., Lin TL., Tsai YL., Wu TR., Lai WF., Lu CC., Lai HC. Next generation probiotics in disease amelioration, *J Food Drug Anal.*, 27(3) (2019) 615-622. doi: 10.1016/j.jfda.2018.12.011.
- [60] Rau S., Gregg A., Yaceczko S., Limketkai B. Prebiotics and Probiotics for Gastrointestinal Disorders, *Nutrients*, 16 (6) (2024) 778. doi: 10.3390/nu16060778.
- [61] Guarino MPL., Altomare A., Emerenziani S., Di Rosa C., Ribolsi M., Balestrieri P., Iovino P., Rocchi G., Cicala M. Mechanisms of Action of Prebiotics and Their Effects on Gastro-Intestinal Disorders in Adults, *Nutrients*, 12(4) (2020) 1037. doi: 10.3390/nu12041037.
- [62] Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh I., Seifan M., Mohkam M., Masoumi SJ., Berenjian A., Ghasemi Y. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications, *Foods*, 8(3) (2019) 92. doi: 10.3390/foods8030092.
- [63] Green M., Arora K., Prakash S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndrome, *Int J Mol Sci.*, 21(8) (2020) 2890. doi: 10.3390/ijms21082890.
- [64] Kocot AM., Jarocka-Cyrta E., Drabińska N. Overview of the Importance of Biotics in Gut Barrier Integrity, *Int J Mol Sci.*, 23(5) (2022) 2896. doi: 10.3390/ijms23052896.
- [65] González-Herrera SM., Bermúdez-Quiñones G., Ochoa-Martínez LA., RutiagaQuiñones OM., Gallegos-Infante JA. Synbiotics: a technological approach in food applications, *J Food Sci Technol.*, 58(3) (2021) 811-824. doi: 10.1007/s13197-020-04532-0.
- [66] Cunningham M., Azcarate-Peril MA., Barnard A., Benoit V., Grimaldi R., Guyonnet D., Holscher HD., Hunter K., Manurung S., Obis D., Petrova MI., Steinert RE., Swanson KS., van Sinderen D., Vulevic J., Gibson GR. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics, *Trends Microbiol.*, 29 (8) (2021) 667-685. doi: 10.1016/j.tim.2021.01.003.
- [67] Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda FJ., Gil-Campos M., Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics, *Adv Nutr.*, 10(suppl_1) (2019) S49-S66. doi: 10.1093/advances/nmy063. Erratum in: *Adv Nutr.* 2020 Jul 1;11(4):1054.
- [68] Monteagudo-Mera A., Rastall RA., Gibson GR., Charalampopoulos D., Chatzifragkou A. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health, *Appl Microbiol Biotechnol.*, 103(16) (2019) 6463-6472. doi: 10.1007/s00253-019-09978-7.
- [69] Lebeer S., Bron PA., Marco ML., Van Pijkeren JP., O'Connell Motherway M., Hill C., Pot B., Roos S., Klaenhammer T. Identification of probiotic effector molecules: present state and future perspectives, *Curr Opin Biotechnol.*, 49 (2018) 217-223. doi: 10.1016/j.copbio.2017.10.007.
- [70] Camilleri M. Human Intestinal Barrier: Effects of Stressors, Diet, Prebiotics, and Probiotics, *Clin Transl Gastroenterol.*, 12(1) (2021) 00308. doi: 10.14309/ctg.0000000000000308.
- [71] Ho J., Nicolucci AC., Virtanen H., Schick A., Meddings J., Reimer RA., Huang C. Effect of Prebiotic on Microbiota, Intestinal Permeability, and Glycemic Control in Children With Type 1 Diabetes, *J Clin Endocrinol Metab.*, 104(10) (2019) 4427-4440. doi: 10.1210/jc.2019-00481.
- [72] Westerbeek EA., van den Berg A., Lafeber HN., Fetter WP., van Elburg RM. The effect of enteral supplementation of a prebiotic mixture of non-human milk galacto-, fructo- and acidic oligosaccharides on intestinal permeability in preterm infants, *Br J Nutr.*, 105(2) (2010) 268-74. doi: 10.1017/S0007114510003405.
- [73] Liu Q., Yu Z., Tian F., Zhao J., Zhang H., Zhai Q., Chen W. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier, *Microb Cell Fact.*, 19(1) (2020) 23. doi: 10.1186/s12934-020-1289-4.
- [74] Bron PA., Kleerebezem M., Brummer RJ., Cani PD., Mercenier A., MacDonald TT., Garcia-Ródenas CL., Wells JM. Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function? *Br J Nutr.*, 117(1) (2017) 93-107. doi: 10.1017/S0007114516004037.
- [75] Gou HZ., Zhang YL., Ren LF., Li ZJ., Zhang L. How do intestinal probiotics restore the intestinal barrier? *Front Microbiol.*, 14 (13) (2022) 929346. doi: 10.3389/fmicb.2022.929346.
- [76] Gotteland M., Cruchet S., Verbeke S. Effect of Lactobacillus ingestion on the gastrointestinal mucosal barrier alterations induced by indometacin in humans, *Aliment Pharmacol Ther.*, 15(1) (2001) 11-7. doi: 10.1046/j.1365-2036.2001.00898.x.
- [77] Ashaolu TJ. Immune boosting functional foods and their mechanisms: A critical evaluation of probiotics and prebiotics. *Biomed Pharmacother.* 2020 Oct;130:110625. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110625. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32795926.
- [78] Madsen K., Cornish A., Soper P., McKaigney C., Jijon H., Yachimec C., Doyle J., Jewell L., De Simone C. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function, *Gastroenterology*, 121(3) (2001) 580-91. doi: 10.1053/gast.2001.27224.
- [79] Rose EC., Odle J., Blikslager AT., Ziegler AL. Probiotics, Prebiotics and Epithelial Tight Junctions: A Promising Approach to Modulate Intestinal Barrier Function, *Int J Mol Sci.*, 22 (13) (2021) 6729. doi: 10.3390/ijms22136729.
- [80] Krumbeck JA., Rasmussen HE., Hutkins RW., Clarke J., Shawron K., Keshavarzian A., Walter J. Probiotic Bifidobacterium strains and galactooligosaccharides improve intestinal barrier function in obese adults but show no synergism when used together as synbiotics, *Microbiome*, 6 (1) (2018) 121. doi: 10.1186/s40168-018-0494-4.