ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KORONAVİRÜS (COVİD-19) HASTALARINDAKİ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNDE PROBİYOTİK ALIMININ ROLÜ

Saifuldeen Salah Abed ABED

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2022

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Saifuldeen Salah Abed ABED tarafından hazırlanan **"Koronavirüs (Covid-19) Hastalarındaki Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerinde Probiyotik Alımının Rolü"** adlı tez çalışması 3/11/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Yaşar Kemal YAZGAN

Eş Danışman : Dr. Öğr. Üyesi Fahad K. Y. AL-DULAIMI

Jüri Üyeleri :

Başkan : Dr. Öğr. Üyesi Yaşar Kemal YAZGAN
Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Oral DÜZDEMİR
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye : Doç. Dr. Gökhan NUR
Biyomedikal Anabilim Dalı
İskenderun Teknik Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. İbrahim ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Koronavirüs (Covid-19) Hastalarındaki Bazı Biyokimyasal Parametreler Üzerinde Probiyotik Alımının Rolü**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (3/11/2022).

Saifuldeen Salah Abed ABED

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

KORONAVİRÜS (COVİD-19) HASTALARINDAKİ BAZI BİYOKİMYASAL PARAMETRELER ÜZERİNDE PROBİYOTİK ALIMININ ROLÜ

Saifuldeen Salah Abed ABED

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Yaşar Kemal YAZGAN
Eş Danışman: Dr. Öğr. Üyesi. Fahad AL-DULAIMI

Bu çalışma, Coronavirüs hastalarında probiyotiklerin bazı biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisini incelemeyi amaçlamaktadır,Deney altı gruba ayrılmış (her biri 10 kişi) 60 kişi üzerinde tasarlanmıştır,Ayrıca, 0 probiyotikli kontrol grubu olarak sağlıklı denekler (normal sağlıklı bireyler), diğer gruplar şunlardan oluşmuştur:Koronavirus hastaları (COVİD-19 ile enfekte hastalar),Biolact(Sağlıklı bireyler ağızdan Biolact probiyotiklerini günde 1 ölçü almış),Saccharomyces boulardii(Sağlıklı bireylere ağızdan günde 1 kapsül Saccharomyces boulardii probiyotik verildi),Coronavirüs hastalar + Biolact (bu grup enfeksiyondan sonra Biolact probiyotikleri ile ağızdan günde bir ölç ile tedavi edilir), koronavirüs hastaları + Saccharomyces boulardii (bu grup enfeksiyondan sonra günde 1 kapsül oral olarak Saccharomyces boulardii probiyotikleri ile tedavi edildi), 21 gün boyunca verilmiştir ,Bu çalışmanın verileri,En yüksek ortalama IgM düzeylerinin sırasıyla COVİD-19 (1,98±0,33), COVİD-19 ve Biolactat probiyotik (0,73±0,10) ve COVİD-19 ve Maya probiyotik (0,33±0,08) gruplarında olduğunu ortaya,koydu,kontrollerle,karşılaştırıldığında,(LSD 0,40) Ayrıca, karşılaştırıldığında, IgG'ye göre en yüksek ortalama seviyeler sırasıyla COVİD-19 ve Maya probiyotik (80,70±3,79), COVİD-19 ve Biolactat probiyotik (74,70±6,75) ve COVİD-19 (41,71±10,55) gruplarındaydı,önemli ölçüde farklılık gösteren kontrollerle (LSD 20,07) Probiyotiklerin Covid 19 enfeksiyonlarından muzdarip insanlar üzerinde önemli bir olumlu etkisi olduğu sonucuna varabiliriz.

2022, 135 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Covid-19, Probiyotikler, Sars-Cov2, Laktik asit bakterileri, Biyokimyasal, Maya

ABSTRACT

Master of Science Thesis

THE ROLE OF PROBIOTIC UPTAKE ON SOME BIOCHEMICALS PARAMETERS IN PATIENTS CORONAVIRUS (COVID-19)

Saifuldeen Salah Abed ABED

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Asst. Prof. Dr. Yaşar Kemal YAZGAN
Co-Advisor: Asst. Prof. Dr. Fahad AL-DULAIMI

This research aims to look into the impact of probiotics on some biochemical parameters in patients with the Coronavirus. The experimental design was conducted on 60 people divided into six groups (each consisting of 10 people), in addition to healthy Control with 0 probiotics (normal healthy individuals), the other groups were: Patients with Coronavirus (patients infected with COVID-19), Biolact, (Healthy individuals received Biolact probiotics orally 1 sachet per day), Saccharomyces boulardii (Healthy individuals received Saccharomyces boulardii probiotics orally 1 capsule per day), Patients Coronavirus+ Biolact (this group after infection treated with Biolact probiotics orally 1 sachet per day), Patients Coronavirus + Saccharomyces boulardii (this group after infection treated with Saccharomyces boulardii probiotics orally 1 capsule per day), for 21 days. Data of the current study revealed the highest mean levels of IgM were at groups COVID-19 (1.98±0.33), COVID-19 and Biolactat probiotic (0.73±0.10), and COVID-19 and Yeast probiotic (0.33±0.08) respectively, compared to controls with significantly different (LSD 0.40). Based on IgG, the highest mean levels were at groups COVID-19 and Yeast probiotic (80.70±3.79), COVID-19, and Biolactat probiotic (74.70±6.75) and COVID-19 (41.71±10.55) respectively, compared to controls with significantly different (LSD 20.07). We can conclude that probiotics have a significant positive impact on people suffering from Covid 19 infections.

2022, 135 pages

Keywords: Covid-19, Probiotics, Sars-Cov2, Lactic acid bacteria, Biochemical, Yeast

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Yaşar Kemal YAZGAN'a sabrı, rehberliği ve anlayışı için teşekkür ederim.

Saifuldeen Salah Abed ABED

Çankırı, Kasım 2022

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **viii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **ix**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **x**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **xi**
1. GİRİŞ **1**
1.1 Bazı Biyokimyasal Değişkenler ve Bunların Coronavirüs ile İlişkisi **6**
1.1.1 IgG ve IgM üzerinde Covid-19 etkisi **6**
1.1.2 Glikoz ve Covid-19 ..... **8**
1.1.3 Üre, Kreatinin ve Covid-19 ..... **8**
1.1.4 Alanin aminotransaminaz (ALT) **9**
1.1.5 Aspartat aminotransferaz (AST) **10**
1.1.6 Alkalin fosfataz **10**
1.1.7 Covid-19 ve LF **11**
1.1.8 Covid-19 ve ferritin **11**
1.1.9 Covid-19 ve albumin **12**
1.1.10 C-reaktif protein ve Covid-19 ..... **12**
1.1.11 Laktat dehidrojenaz ve Covid-19 ..... **13**
1.1.12 Toplam proteinler ve Covid-19 ..... **13**
1.1.13 D-dimer ve Covid-19 ..... **14**
1.1.14 Testosteron ve Covid-19 ..... **15**
2. LİTERATÜR ÖZETİ **16**
2.1 Probiyotik **16**
2.1.1 En önemli probiyotikler **17**
2.1.2 Laktik asit bakterisi (LAB) **19**
2.1.3 Laktobasil **19**
2.1.4 Laktik asit bakterileri tarafından üretilen metabolik maddeler **21**

2.1.5 Yoğurt mayası 25
2.2 Maya Probiyotik 25
2.2.1 Probiyotik mayanın faydaları 27
2.2.2 Probiyotik mayada olması gereken özellikler 29
2.3 Probiyotiklerin sağlığa etkileri 31
2.3.1 Probiyotiklerin anti-patojenik aktivitesi 32
2.3.2 Ürogenital sağlık 33
2.3.3 Probiyotiklerin anti-diyabetik aktiviteleri 33
2.3.4 Probiyotiklerin anti-obezite aktivitesi 35
2.3.5 Probiyotiklerin anti alerjik aktivitesi 35
2.3.6 Probiyotiklerin anjiyojenik aktivitesi 36
2.4 Probiyotik Eylemlerin Mekanizmaları 37
2.4.1 Bağışıklık modülasyonu 38
2.4.2 Diğer mikroorganizmalar üzerinde doğrudan etkiler 38
2.5 COVİD-19 43
2.5.1 SARS-CoV-2'nin kökeni 44
2.5.2 Epidemiyoloji 45
2.5.3 Koronavirüs ve antikorlar 49
2.5.4 COVİD-19 ve laboratuvar tıbbı 51
2.6 Probiyotikler ve COVİD-19 Hastalarının Tedavisi 51
2.6.1 Antibiyotikle ilişkili komplikasyonlar için probiyotiklerin olası kullanımı ... 51
2.6.2 Antibiyotik ilişkili ishal (Aİİ) için probiyotikler 51
2.6.3 Clostridioides difficile Enfeksiyonları için probiyotikler (CDE) 53
2.6.4 Solunum cihazı ilişkili pnömoninin önlenmesi için probiyotikler (VİP) 55
2.6.5 Probiyotikler ve COVİD-19 hastalarının tedavisi 55
2.6.6 Solunum ve probiyotikler 56
2.6.7 Doğrudan probiyotik-virüs etkileşimi 58
2.6.8 Probiyotikler ve çinko biyoyararlanımının arttırılması 60
2.6.9 Probiyotik kullanımı ile COVİD-19 ile ilgili sitokin tayfunu azaltılması 60
3. MATERYAL VE YÖNTEM 62
3.1 Materyal 62
3.1.1 Ekipman ve aletler 62

3.1.2 Biyolojik ve kimyasal maddeler: 62
3.1.3 Probiyotikler 63
3.2 Yöntem 63
3.2.1 Hastalar ve tedavi 63
3.3 Biyokimyasal Kan Özellikleri: 64
3.3.1 COVİD IgM,IgG 64
3.3.2 Glikoz 67
3.3.3 Üre 68
3.3.4 Kreatinin 69
3.3.5 Toplam protein 70
3.3.6 Albümin 71
3.3.7 Alanin aminotransferaz (ALT) 72
3.3.8 Aspartat aminotransferaz (AST) 73
3.3.9 Alkalin fosfataz (ALP) 74
3.3.10 Laktat dehidrogenaz (LDH) 75
3.3.11 Ferritin 76
3.3.12 C-reaktif protein 77
3.3.13 D-dimer 77
3.3.14 Testosteron hormonu 78
3.4. İstatistiksel Analiz. 80
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA 81
4.1 Araştırmaya Katılan Kişilerin Yaşları 81
4.2 Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırmalı Ortalama Covid-19 IgM ve IgG Düzeyleri. 82
4.3 Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırmalı Ortalama Biyokimyasal Belirteç Düzeyleri. 84
4.4 Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırmalı Ortalama Karaciğer Belirteç Düzeyleri 91
4.5 Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırmalı Ortalama CRP, D-dimer ve Testosteron Belirteç Düzeyleri 96
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER. 102
5.1 Sonuçlar 102
5.2 Öneriler 104

KAYNAKLAR 105
ÖZGEÇMİŞ.....135

SİMGELER DİZİNİ

°C	Santigrat
dk	Dakika
DL	Desilitrenin
Mg	Milligram
ML	Mililitrenin
Nm	Nanometre
pH	Hidrojenin Gücü
µL	Mikrolitre

KISALTMALAR DİZİNİ

A	Absorbans
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AKI	Akut Böbrek Hasarı
ALT	Alanin aminotransaminaz
APPs	Akut faz proteinleri
AST	Aspartat aminotransferaz
Covid-19	Coronavirüs hastalığı 2019
CRP	C- reaktif protein
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
GLP	Glukagon benzeri Peptit
IL-6	İnterlökin 6
LDH	Laktat dehidrojenaz
LFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
Mean	Ortalama
mRNA	Haberci ribonükleik asit
NADH	Nikotinamid adenin dinükleotit
PCR	Pozitif polimeraz zincir reaksiyonu
SEM	Standart hata ortalaması
SIRS	Sistemik inflamatuar yanıt sendromu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Probiyotikler tarafından gerçekleştirilen bağışıklık artırıcı ve antiviral rollerin gösterilmesi 4
Şekil 1.2 İnsan vücudundaki farklı sistemlerde COVİD-19 patogenezi 5
Şekil 2.1 Probiyotik talepleri ve etki biçimleri 31
Şekil 2.2 Koronavirüsün yapısal özelliklerinin şematik diyagramı (Galanopoulos *et al.* 2020) 44
Şekil 2.3 Solunum virüslerine karşı antiviral probiyotiklerin hareket cihazları. Kısaltma: IFN interferon, IL interlökin, Ig immünoglobulin, NK doğal öldürücü 57
Şekil 2.4 SARS-CoV-2 kontaminasyonundan kaynaklanan sitokin tayfunu. Kayıtlar (Bhaskar *et al.* 2020)'dan alıntıdır 61
Şekil 3.1 FREND™ COVİD-19 toplam Ab tüpünün ve numunelerinin test için hazır bulundurulması 66
Şekil 4.1 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama Covid-19 IgM düzeyleri .. 83
Şekil 4.2 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama Covid-19 IgG düzeyleri .. 83
Şekil 4.3 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama Glikoz düzeyleri 86
Şekil 4.4 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama üre düzeyleri 87
Şekil 4.5 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama kreatinin düzeyleri 88
Şekil 4.6 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama albümin düzeyleri 89
Şekil 4.7 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama toplam protein düzeyleri . 90
Şekil 4.8 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama AST düzeyleri 92
Şekil 4.9 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama ALT düzeyleri 92
Şekil 4.10 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama ALP düzeyleri 93
Şekil 4.11 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama LDH düzeyleri 94
Şekil 4.12 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama ferritin düzeyleri 95
Şekil 4.13 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama CRP düzeyleri 98
Şekil 4.14 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama D-DIMER düzeyleri 99
Şekil 4.15 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama Testosteron düzeyleri .. 100

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 İnfluenza virüsüne karşı bağırsak mikrobiyomunun aktivitesine ilişkin en son araştırmaların bulguları 58
Çizelge 2.2 Bazı bakteriyosinlerin antiviral özellikleri ve etki şekli 59
Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan ekipman ve aparatlar 62
Çizelge 3.2 Bu çalışmada kullanılan biyolojik ve kimyasal maddeler 62
Çizelge 3.3 Glikoz analiz prosedürü 67
Çizelge 3.4 Üre analiz prosedürü 68
Çizelge 3.5 Kreatinin analiz prosedürü 69
Çizelge 3.6 Toplam protein analiz prosedürü 70
Çizelge 3.7 Toplam albümin analiz prosedürü 71
Çizelge 3.8 Alanin aminotransferaz analiz prosedürü (ALT) 72
Çizelge 3.9 Aspartat aminotransferaz analiz prosedürü (AST) 73
Çizelge 3.10 Alkalin fosfataz analiz prosedürü (ALP) 74
Çizelge 3.11 Laktat dehidrojenaz analiz prosedürü (LDH) 75
Çizelge 3.12 Ferritin analiz prosedürü 76
Çizelge 3.13 Cobas c111'de CRP test prosedürü 77
Çizelge 4.1 Yaş gruplarının sıklığı ve yüzdesi 81
Çizelge 4.2 Çalışma grupları içinde karşılaştırmalı yaş grupları 81
Çizelge 4.3 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama Covid-19 IgM ve IgG düzeyleri 82
Çizelge 4.4 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama biyokimyasal belirteç düzeyleri 85
Çizelge 4.5 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama karaciğer belirteç düzeyleri 91
Çizelge 4.6 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama CRP, D-dimer ve testosteron belirteç düzeyleri 96

1. GİRİŞ

Yeni koronavirüs SARS-CoV-2 pandemisi, Aralık 2019'dan önce kabul edilmiştir (Eurosurveillance Editorial 2020). Bugüne kadar, bu virüsün caydırılması veya tedavisi için özel bir protokol yoktur. Tedaviler temel olarak, semptomların giderilmesinin yanı sıra araştırma amacıyla yönlendirilen tıbbi ilaçlara dayanmaktadır. Hidroksiprolin (Yazdany and Kim 2020) ve yeniden teslim ediciden oluşan, virüs erişimini veya replikasyonunu engellediği kanıtlanmış küçük moleküller, dünya çapında birden fazla tıbbi deneyde incelenmektedir. Ayrıca, tocilizumab ve interferon-beta da dahil olmak üzere biyolojik materyallerin varlığı, tahrişi ve bu şekilde adlandırılan 'sitokin fırtınasını' yenme kapasiteleri açısından incelenmektedir (Liu *et al.* 2020). Kuşkusuz, proinflamatuar sitokinlere ve kemokinlere ileri düzeyde dikkat gösteren COVİD-19 hastalarının ayrıca yoğun bakım ünitesine, yani granülosit uyarıcı faktöre (G-CSF), insan interferon uyarıcı protein 10'a (IP-10/CXCL10) kabul edilmeleri olasıydı. Monoklonal kemoatraktan protein 1 (MCP-1) ve tümör nekroz sorunu-alfa (TNF-a), hızlandırılmış T yardımcı hücre sitokinlerine ek olarak interlökin (IL)-4 ve IL-10 (Liu *et al.* 2020). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), Gıda ve Tarım Örgütü (GTÖ) ve Uluslararası Probiyotikler ve Prebiyotikler için Bilimsel Birlik'e (ISAPP) göre probiyotikler, "yeterli miktarda alındığında konakçıya zindelik sağlayan yerleşik mikroorganizmalar" olarak tanımlanmaktadır (Hill *et al.* 2014). Normal kullanımda en büyük mikroorganizma Lactobacillus sp., Bifidobacteria ve Saccharomyces'tir (Zendeboodi *et al.* 2020). Birçok gıda ve süt ürünlerine ve takviyelerine katkı maddesi olarak ticari olarak temin edilebilir (De Almada *et al.* 2015). Daha sonra probiyotik döneminin anlamı değişmiş ve yükselmiştir. DSÖ ve GTÖ aracılığıyla geliştirilen anlam normalde geleneksel olmasına rağmen, son zamanlarda çalışmalarda “paraprobiyotikler” (işe yaramaz/deaktive edilmiş probiyotik hücreleri) ve “postbiyotikler” (probiyotiklerin sağlıklı metabolitleri) ile birlikte yeni ifadeler de ortaya çıkmıştır (Zendeboodi *et al.* 2020). Ek olarak, bazı biyomalzemeler “zindelik kazanımı sağlayan konakçı mikroorganizmalar aracılığıyla seçici olarak kullanılan substratlardır” (Neri-Numa *et al.* 2020). En büyük prebiyotikler, öncelikle karbonhidrat bazlıdır, ancak fenolik karışımlar ve konjuge yağ asitleri, prebiyotik kriterlerini gerektiği gibi karşılayabilir. Prebiyotikler ayrıca patojen inhibitörü, immün modüle edici vb. dahil

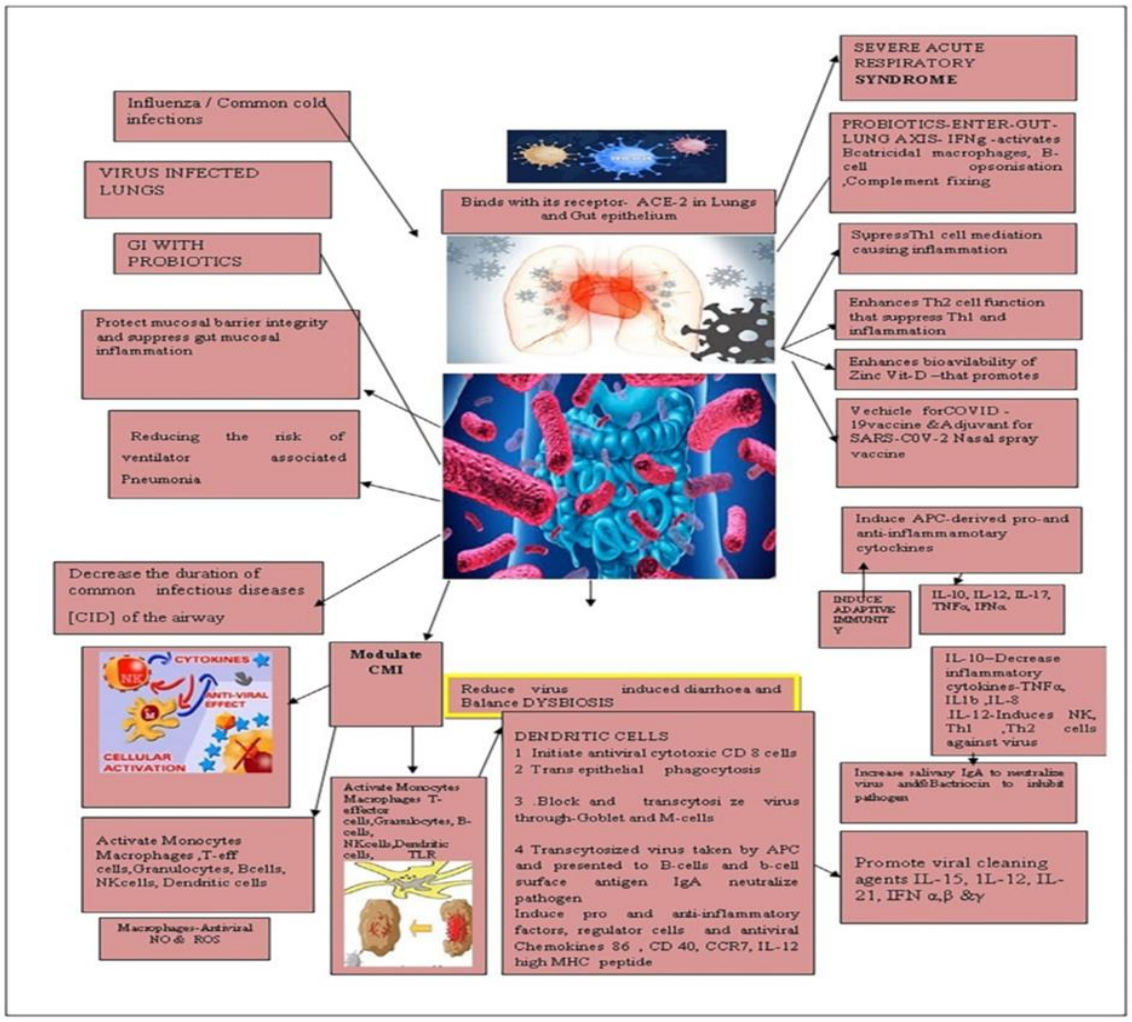
olmak üzere çok sayıda zindelik eşyasını açığa çıkarmıştır (Neri-Numa *et al.* 2020). Yinede çalışmamız probiyotikler hakkında bilgi sağlayacaktır. Probiyotiklerin, genellikle laktik asit mikroorganizmalarının suşlarının, fırsatçı mikroorganizmaların patlamasını bastırarak insan bağırsak mikrobiyotasını değiştirebileceği doğru bir şekilde kurulmuştur (Khaneghaha *et al.* 2020). Bu nedenle, bağırsak içindeki probiyotik suşların artış ve ilgisinin uyarılmasına ek olarak yönetim, gıda kaynaklı bağırsak patojenlerini yönetmek için bir kabiliyet tekniği olarak dikkatli olabilir. Ayrıca, bağırsakta probiyotiklerin açık havada sayısız sağlık avantajı vardır. Probiyotiklerin bağışıklığı güçlendirdiği, birkaç alerjik durumun ciddiyeti hafiflettiği ve ayrıca kansere karşı bazı özellikler kazandırdığı kanıtlanmıştır (Khaneghaha *et al.* 2020). Bağırsak mikrobiyotasında COVİD-19'un sonucu hakkında elde edilebilecek nadir veriler vardır. Çin'den yapılan en son küçük araştırma, COVİD-19'lu hastaların laktobasil ve Bifidobacterium toplamları düşük olan bakteriyel disbakteriyozis olduğunu doğrulamıştır (Xu *et al.* 2020). Aynı çalışma bağırsak bitki yaşamının stabilitesini kontrol etmek ve bu hastalarda ikincil kontaminasyon şansını azaltmak için bir adjuvan tedavi olarak prebiyotiklerin veya probiyotiklerin kullanımını tavsiye etmiştir. Alternatif olarak, hayvan araştırmaları (artık hakemli olmasa da) Lactobacillus acidophilus ve Bacillus clausii'nin artık farelerin ince bağırsağında koronavirüs reseptörünün görünümünü yönetme ve gönderme Salmonella kontaminasyon tarzlarına kıyasla azaltmadığını belirlemiştir (Feng *et al.* 2020). Çin'de COVİD-19 hastalarının %58 ila 71'inin antibiyotik kullandığı varsayıldığı ve hastaların %2 ila 36'sında antibiyotiğe bağlı ishalin geçtiği ifade edilmiştir (Mak *et al.* 2020). Bu durumlarda, günlük bağırsak florasını probiyotiklerle takviye etmek, COVİD-19 hastalarını ikincil enfeksiyonlara karşı çok daha az sorumlu olarak işlenmesi konusunda uyarıldı. İnsan bağırsağı mikrobiyotası son derece çeşitli bir sistem olmakla beraber şimdi en iyi laktobasiller ve Bifidobakteriler değil, diğer yararlı mikroorganizma türlerinin COVİD-19 ile savaşma veya ilgili tahrişi azaltmadaki etkinliğine bir göz atılması gereklidir. Bugüne kadar, COVİD-19 hastalarında probiyotiklerin kullanım amacı, eğik varsayımsal endikasyonlardan çıkarılabilir (Mak *et al.* 2020).

COVİD-19 pandemisinin ardından SARS-CoV-2 kontaminasyonunda probiyotiklerin konumu, bağışıklığı güçlendiren koruyucu pazarlamacılarla ilgili araştırmalarda keskin bir patlama oldu (Bhimraj *et al.* 2020, Bahadur Gurung *et al.* 2020, Tiwari *et al.* 2020).

Besleyici yemeklere duyulan yaygın ilgiyle, Hipokrat şöyle der: "Yemekler çareniz, tıbbi ilaç yemekleriniz olsun." Mitchnikov ve Mitched (1910) aracılığıyla gözlemlenen Bulgar köylülerinin uzun süreli dayanıklılığının arkasındaki gizem, probiyotikler üzerine olumlu çalışmaların önünü açmıştır. Probiyotikler, "yeterli porsiyonlarda alındığında konakçıya bir zindelik sağlayan canlı mikroorganizmalardır. COVİD-19 ve probiyotiklere karşı oluşan yeni ilgi, dünya çapında probiyotiklerin pazar uzunluğunu artırmıştır. Bu pazarın Suudi Arabistan'da 2025 yılına kadar 199,409 ABD Dolarına ulaşması beklenmektedir (Al-Ansari *et al.* 2020) .

SARS-CoV-2'nin erişim noktası, düzenli olarak solunum yolu olup, aşırı akut solunum yolu kontaminasyonuna neden olur. Bununla birlikte, sindirim sistemi üzerindeki etkisi de aynı şekilde rahatsız edicidir. SARS-CoV-2'nin solunum yolu epitel dokusu ve gastrointestinal epitel ile empati kurması, enteroblastların fırça sınırları içindeki anjiyotensin değiştiren enzim-2 [ACE-2] reseptöründen ve alveolar epitelyal tür II akciğerlerden kaynaklanmaktadır (Hoffmann *et al.* 2020). COVİD-19 hastalarının dışkı örneklerinde SARS-CoV-2 viral RNA'sının bulunması (Ahlawat and Sharma 2020) onların bağırsak kolonizasyonunu doğrulamaktadır. Bağırsak koenfeksiyonu bağırsak yapısına zarar verir ve iyi ve korkunç mikroorganizmalar (dysbacteriosis) (Trotting and Sokol 2020) arasında dysbacteriosis'e kadar bir dengesizlik ile sonuçlanan “uygun” mikroorganizmalardan kurtulur. Koronavirüsün bir sonucu olarak bağırsak mikrobiyal biyomu probiyotikler tarafından iyi bir şekilde saptanır ve benzer komplikasyonlar da ortaya çıkabilir. SARS-CoV-2'nin bağırsağa girişi, solunum yolunun istilasının yanı sıra bağırsak epitelini kontamine eder ve ince bağırsağın temizliğine ve yaşayabilirliğine dokunur (Jin *et al.* 2020). Koruma hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve mast hücreleri, virüs erişimi üzerine birinci basamak korumayı sağlar. Patojenle ilgili moleküler modeller (PAMP'ler) olarak bilinen belirli reseptör bağlayıcı molekülleri içeren virüsler, savunan hücrelerin reseptörlerine bağlanır. PAMP'ler virüs türleri olduğundan, özellikle hücreleri koruyan reseptörler tamamlayıcı olmalıdır (Li *et al.* 2020). COVİD-19 virüslerinde PAMP gizlenir ve virüsler nöbetçi hücrelerin gölgelenmesinden kaçınır. Ayrıca, aşırı COVİD-19 şekline sahip insanlarda, virüsleri yakalayan ve onlara karşı antikor salgılayan bağışıklık mekanizmasının lenfositleri [T hücreleri, B hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler] aniden kısaltılır ve bağışıklık

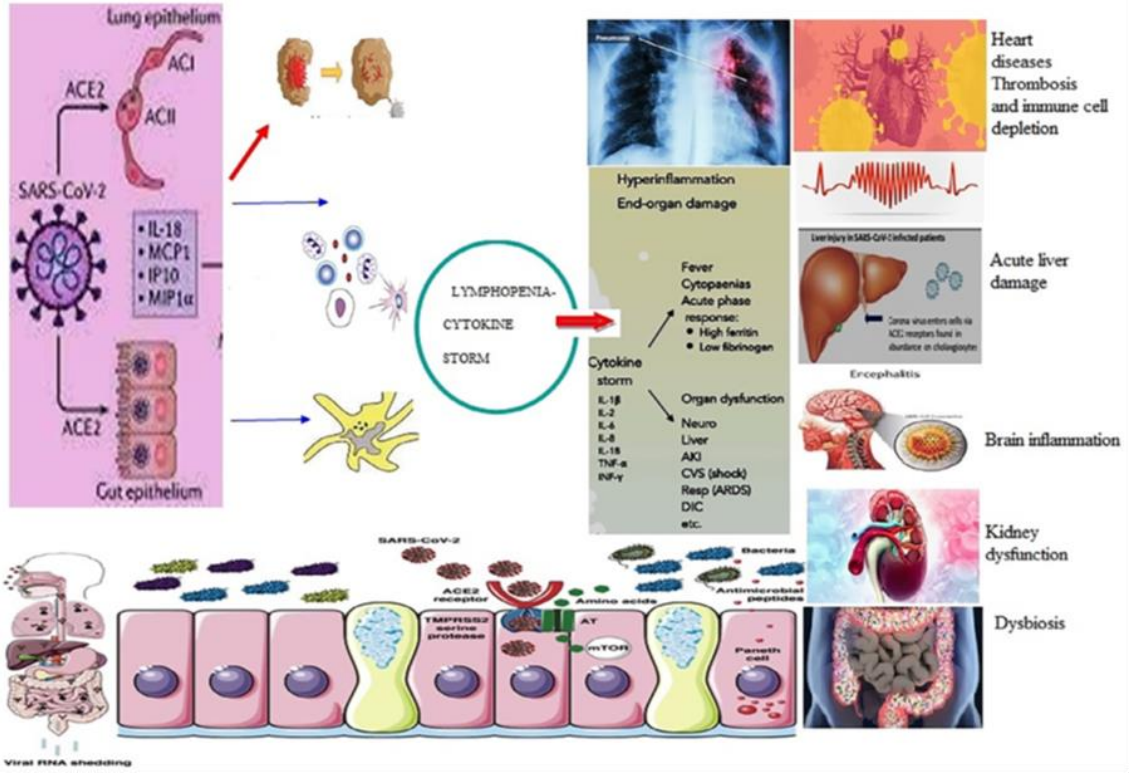
iddialı olur (Yang *et al.* 2020). Ancak probiyotikler ve salgıları, sitokinleri ve doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığı harekete geçiren farklı faktörleri uyarır (Anwar *et al.* 2020). SARS-CoV-2 kontaminasyonu nedeniyle yardımcı T hücreleri ve makrofajlar kontrolsüz sitokinler salmaya başlar. Bu sitokin fırtınası, sıklıkla ölümcül olan inflamatuar akut solunum sıkıntısı sendromuna neden olur şekil 1.1 (Taghizadeh-Hesary and Akbari 2020).



Şekil 1.1 Probiyotikler tarafından gerçekleştirilen bağışıklık artırıcı ve antiviral rollerin gösterilmesi

Salgıları Th1 ve Th2 hücrelerini uyardığı ve dolayısıyla akciğerlerdeki viral yükü azaltmak için anti-inflamatuar hareketleri artırdığı için probiyotiklerin takviyesi faydalı olabilir. Ayrıca probiyotiklerin D vitamini ve çinko ile desteklenmesi Th1/Th17 T hücrelerini ve IL-1, IL-6, IL-8, IFNc ve TNFa'yı içeren proinflamatuar sitokinleri azaltır

ve Th2'nin etkisi ve COVİD-19'daki tahriş nedeniyle enfeksiyon sorunlu olabilir. Bağırsaklarda ve akciğerlerde bundan kaçınılmalıdır (Şekil 1.2).



Şekil 1.2 İnsan vücudundaki farklı sistemlerde COVİD-19 patogenezi

Yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalar arasında bağırsak probiyotiklerinin ilişkisi genellikle düşüktür ve sonuç olarak bu insanlar COVİD-19 hastalığının basit etkisini tolere eder. Anti-inflamatuar probiyotiklerin salgıları, probiyotiklerden oluşan özel olarak tasarlanmış fonksiyonel bir gıdanın birlikte takviyesi yoluyla bu inflamatuar yanıtı değiştirebilir (Antunes *et al.* 2020). COVİD-19'un iyileştirici çözümü devam ederken, ilgi gerçek besleyici tedaviye odaklanmaktadır. Çok sayıda yeni eleştiri, probiyotikleri, geleneksel olmayan koronavirüsü yenmek için gereken birçok tedavi için yardımcı bir fırsat olarak ele almıştır (Akure 2020, Aarti *et al.* 2020). Birkaç deneysel çalışma, L. Rhamnosus GG probiyotik salgılayan p40 proteininin, tümör nekrozu yönünü, IL-6'yı, IFNc'yi ve bağırsak epiteli içindeki tahrişi önlemek için kemoakraktan maddeyi azalttığını doğrulamıştır. Salgılar, dendritik hücrelerin karakteristiğine ve bağırsak-akciğer ekseni köprüsü aracılığıyla bağırsaklarda ve akciğerlerde tahrişe neden olan diğer elementlere isebep olmuştur (Yang *et al.* 2020). Probiyotikler bağırsak homeostazını

doğruladığından, bağırsak-akciğer eksenini değiştirdiğinden ve doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığı bitiren birçok antiviral savunma ve agresif cihaz ilettiğinden, hastalar güzel bir şekilde ayağa kalkarlar (Tiwari *et al.* 2020). COVİD-19 hastalarında gastrointestinal sorunların değerlendirilmesi, COVİD-19 nedeniyle tam boyutlu bir etki olan bağırsak displazisine odaklanan probiyotiklerle bağırsağın yüceltilmesi isteğini vurgulamaktadır (Mak *et al.* 2020). Aktif antiviral ajan laktobasil, Gram-yüksek kaliteli, anaerobik, çubuk biçimli, sporsuz biçimli laktik asit üreten bir bakteridir. Lactobacillus spp (LB), heksoz şekerini laktik asit ve alkole dönüştürür. LB cinsi 250'den fazla tür içerir. Bunlar arasında sınıflar, çoğunlukla, doğru anti-koronavirüs eğlencesine sahip olduğu deneysel olarak kanıtlanmış olan gastrointestinal sistem, burun deliği ve farinksten hareket eder (Nilkanth and Mande 2022).

- **Tezin Amacı**

Bu çalışmanın amacı, Koronavirüs hastalarının beslenmesinden sonra probiyotiklerin (bakteri ve Maya) bazı biyokimyasallar, hematolojik bağışıklık, fizyolojik parametreler üzerindeki etkinliğini araştırmaktır.

1.1 Bazı Biyokimyasal Değişkenler ve Bunların Coronavirüs ile İlişkisi

1.1.1 IgG ve IgM Üzerinde COVİD-19 Etkisi

Yeni koronavirüs, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüsü (SARS-CoV)-2, 2019 koronavirüs hastalığına (COVİD-19) neden olan patojen olarak tanımlanmıştır. Bu hastalık, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından uluslararası öneme sahip bir halk sağlığı acil durumu olarak adlandırılmıştır. Aralık 2019'dan bu yana, ciddi bir salgın olan bu hastalık, Çin'den dünya üzerinde 200'den fazla ülke ve bölgeye insandan insana bulaşma yoluyla yayılmıştır (Chen *et al.* 2020). COVİD-19 ile ilişkili enfekte vakaların ve ölümlerin sayısı hala her gün artmaktadır. 6 Nisan 2020 itibariyle SARS-CoV-2, DSÖ'ye göre dünya çapında 1.210 956 onaylanmış vakaya ve 67 594 ölüme neden olmuştur (Chen *et al.* 2020). COVİD-19 tanısı temel olarak klinik özelliklere, BT görüntülemeye ve birkaç laboratuvar testine bağlıdır. Doğrulanmış hastalarda bazı semptomlar ve

laboratuvar parametrelerinin gösterge değerleri olmasına rağmen, bunlar SARS-CoV-2 enfeksiyonuna özgü değildir. Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından 'COVİD-19 için tanı ve tedavi rehberi'nin yedinci baskısının yayınlanmasından önce, doğrulanmış hastaların laboratuvar teşhisi, gerçek zamanlı ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) deneyleri kullanılarak boğaz sürüntü veya burun sürüntü örneklerinde viral RNA tespit edilerek gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem, örneklerde canlı virüslerin bulunmasını gerektirmez, ancak mevcut gerçek zamanlı RT-PCR testlerinin geri dönüş süreleri uzun olup bu testlerin sertifikalı laboratuvarlarda gerçekleştirilmesi gereklidir. Örnek toplama kalitesi ve çoklu hazırlama adımları nedeniyle yüksek oranda yanlış negatif sonuç rapor edilmiş olup bu testin salgın içermesindeki rolünü sınırlamıştır. Bu nedenle COVİD-19 tanısı için doğru, kullanışlı ve hızlı yöntemlere acilen ihtiyaç duyulmaktadır. SARS-CoV-2, SARS ve Orta Doğu solunum sendromu (MERS) ile benzer klinik genetik ve epidemiyolojik özellikleri paylaşmaktadır (Yang *et al.* 2020). Bu nedenle, SARS-CoV-2'ye karşı antikor üretme süreci benzer olabilir ve hem IgM hem de IgG antikorlarının tespiti, virüs enfeksiyonunun zaman süreci hakkında bilgi sağlayabilir. Bir SARS enfeksiyonunu takiben, IgM 3-6 gün sonra ve IgG 8 gün sonra saptanabilir. Son zamanlarda, virüse özgü IgM ve SARS-CoV2'ye karşı IgG antikorları için serolojik testler geliştirilmiş ve bir COVİD-19 hastasında benzer serolojik tepkiler gözlemlenmiştir (Xiao *et al.* 2020). Çin Ulusal Sağlık Komisyonu tarafından yayınlanan en yeni COVİD-19 tanı ve tedavi Kılavuzu'nda tavsiye edilen hızlı ve spesifik antikor tespiti, şüpheli hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonunun doğrulanması veya hariç tutulması için bilgi sunabilir. Çoğu COVİD-19 hastası hafif bir hastalığa sahiptir ve uygun klinik müdahaleden sonra hızla iyileşir. Bazı COVİD-19 hastalarında kısa bir süre içinde ciddi SARS, çoklu organ yetmezliği ve hatta ölüm gelişmektedir. (Hou *et al.* 2020). Önceki çalışmalar, büyük inflamatuar yanıtların T hücrelerinin aşırı aktivitesini indüklediğini ve SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında ciddi bağışıklık hasarına yol açtığını bildirmiştir (Chen *et al.* 2020). Bununla birlikte, COVİD-19'a karşı hümoral bağışıklık yanıtı halen büyük ölçüde bilinmemektedir.

1.1.2 Glikoz ve COVİD-19

Lopinavir ve ritonavir gibi virüs bulaşmış hastalar tarafından kullanılan antiviral ilaçlar hiperglisemiye yol açabilir ve glisemik kontrolü ağırlaştırabilir (Paengsai *et al.* 2019). Glukokortikoidler, şiddetli akut solunum sendromu olan COVİD-19 hastalarında asemptomatik ve antiinflamatuar tedavi olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, kullanımları insülin direncini şiddetlendirmeye, glukoneogenezi sürdürmeye, ayrıca glisemik kontrolü ağırlaştırmaya ve belirgin şekilde hiperglisemiye neden olabilir. Bilindiği gibi glukokortikoidler hiperglisemik etkilerini insülin duyarlılığını ve insülin sekresyonunu azaltarak ve ayrıca glukagon benzeri peptid 1 (GLP-1) etkilerine müdahale ederek ve ardından glukagon üretimini artırarak gerçekleştirirler (Baumann *et al.* 2016).

1.1.3 Üre, Kreatinin ve COVİD-19

Üre organik bir bileşiktir ve azot içeren bileşiklerin metabolizmasında önemli bir rol oynar (Baumann *et al.* 2016). Proteinin parçalanmasından elde edilen amino asitler amonyak üretmek üzere deaminlendiğinde karaciğerde üre oluşur, bu amonyak daha sonra karaciğer enzimleri tarafından üreye dönüştürülür ve daha sonra kanla böbreklere taşınabilir. Sağlıklı böbrekler kandaki üre nitrojeni uzaklaştırır ve idrara süzer, ancak kanda üre seviyesi yükselir ve böbrek yetmezliği oluşur. Kalp yetmezliği, dehidrasyon veya yüksek proteinli bir diyet de üre seviyelerini yükseltebilir. Karaciğer hastalığı veya hasarı üre seviyelerini düşürebilir. Hamilelik sırasında normal olarak düşük bir üre seviyesi oluşabilir.

Kreatinin, kreatin ve fosfokreatinin parçalanmasından üretilir ve ayrıca böbrek fonksiyonunun bir göstergesi olarak hizmet eder (Baumann *et al.* 2016). Sağlıklı bir böbrekte, kreatinin kandan süzülür ve idrarla atılır. Yüksek kreatinin seviyeleri böbrek problemlerini gösterebilir. Kreatin, arginin, glisin ve metionin amino asitlerinin transaminasyonu yoluyla karaciğer, pankreas ve böbreklerde üretilir. Daha sonra kreatin, iskelet kası ve beyindeki fosforilasyon süreci ile fosfokreatine dönüştürülür (Baumann *et al.* 2016).

Bir bireydeki kreatin gruplamasının boyutunun başlıca belirleyicisi toplam kas kütlesidir. Normal bireylerde cinsiyet ve yaş, toplam kas kütlesini ve ardından kreatinin oluşumunu etkileyen önemli faktörlerdir. Erkeklerin kas kütlesi, kadınların kas kütlesinden daha fazladır, bu durum da onların kreatinin üretimini arttırır. Koronavirüsün zarar verdiği tek organın solunum sistemi olmadığını gösteren birçok çalışma vardır. Bu enfeksiyondan kaynaklanan tekrarlayan bir komplikasyon, özellikle hastalığın şiddetli semptomları olan hastalarda böbrek yetmezliğidir (Liu *et al.* 2021). COVİD-19'daki böbrek hasarının olası mekanizmaları dehidratasyon içermesi durumu enfekte hastalarda ateş veya sıvı alımı eksikliği nedeniyle olabilir. Dehidrasyonun böbrek üzerinde çeşitli sonuçları vardır. Diğer olası mekanizmalar, COVİD-19 tarafından sitokin fırtına sendromuna ve hipoksiye yol açan sepsis içermektedir (Athari *et al.* 2020).

Birçok çalışma, Covid-19 hastalarında artan kreatinin düzeylerinin yansıttığı gibi böbreklerde değişiklik olduğunu bildirmiştir. COVİD-19, ACE2 reseptörlerinin hücresel yüzeylerinde bulunduğu böbrek tübüler hücrelerine doğrudan bulaşmayı etkinleştirmiştir. Bu virüs için lopinavir/ritonavir, remdesvir, klorokin fosfat, tocilizumab, ACEI/ARB'ler (anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptör blokerleri) ve hrsACE2 (insan rekombinant çözünür anjiyotensin dönüştürücü enzim 2) içeren bazı ilaçlar (antiviral ilaçlar) etkili olabilir. Böbrek, böbrek hasarını etkileyen veya kötüleştiren bu antiviral ilaçların metabolizmasına katkıda bulunur (Athari *et al.* 2020).

1.1.4 Alanin Aminotransaminaz (ALT)

Bu enzim esas olarak böbreklerde ve en yüksek konsantrasyonda karaciğer hücrelerinde bulunur. Vücut, proteini metabolize etmek ve enerji üretmek için yiyecekleri parçalamak için ALT kullanır. Normal Serum ALT değeri (7–56) U/L'dir. Karaciğer hücrelerinde herhangi bir hasar, ALT enzim seviyesinin artmasına neden olur. ALT enzimi, amino gruplarının L-alanin'den α-ketoglutarat'a transferi için bir katalizör görevi görür ve Sitrik asit döngüsünün (TCA) çok önemli bir süreci olan karaciğerde L-glutamat ve piruvat üretir. Bu işlem koenzim, piridoksal fosfat gerektirir (Liu *et al.* 2021).

1.1.5 Aspartat Aminotransferaz (AST)

Aspartat aminotransferaz (AST), kaslarda ve böbreklerde bulunan bir enzimdir ve karaciğer ve kalpte daha fazla konsantrasyona sahiptir. Karaciğer hasar gördüğünde, AST enzimleri kana salınabilir. Normal serum AST değeri aralığı (0 ila 35) U/L olup yüksek mitokondriyal AST, şiddetli doku nekrozu ve karaciğer dokusu dejenerasyonu ve nekrozu gibi akut karaciğer hastalıklarında miyokard enfarktüsü sırasında fark edilir (Giannini *et al.* 2005). Hastalık veya vücut dokularında veya karaciğer veya kalp gibi bir organda hasar olduğunda, kan dolaşımına daha fazla AST ve ALT salınır ve bu da enzimin daha yüksek seviyelerine yol açar. Bu nedenle, kandaki AST ve ALT seviyesi, doku hasarı aralığı ile doğrudan ilişkilidir. Şiddetli hasardan sonra, AST seviyeleri 10 ila 20 kat yükselir ve normalden daha yüksektir, ALT seviyeleri ise daha yüksek seviyelere (normalden 50 kata kadar) ulaşabilir (Bolivar-Telleria *et al.* 2018).

1.1.6 Alkalin Fosfataz

Alkalin fosfataz, temel pH değerlerinde fosfat monoesterlerinin hidrolizini katalize eden, her yerde bulunan bir zara bağlı glikoproteindir. Alkalin fosfataz, doku ekspresyonunun yerine bağlı olarak, intestinal ALP, Plasental ALP, Germ hücre ALP ve doku spesifik olmayan alkalin fosfataz veya karaciğer/kemik/böbrek (L/B/K) ALP olmak üzere dört izozimlere ayrılır. Bağırsak ve plasental ALP lokusları, kromozom 2'nin uzun kolunun ucuna yakın bir yerde bulunurken, L/B/K ALP, kromozom 1'in kısa kolunun ucuna yakın bir yerde bulunur. ALP'ler birçok memeli dokusunda bulunmasına ve son birkaç yıldır çalışılmasına rağmen, haklarında halen çok az şey bilinmektedir. Kemik izoenzimi, memeli kemik kalsifikasyonunda rol oynayabilir ve bağırsak izoenziminin, fosfatın bağırsağın epitel hücrelerine taşınmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

1.1.7 COVİD-19 ve LFT

Karaciğer, mikroplara karşı konakçı savunmasında önemli bir işlev görür ve hem sistemik hem de portal dolaşım aldığı çoğu sistemik enfeksiyona katılmıştır. Bazı virüsler hepatositler ve kolanjiyositler üzerinde doğrudan etki göstermektedir (Alqahtani and Schattenberg 2020). Koronavirüs enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer hasarı, doğrudan karaciğer hücrelerinin virüs enfeksiyonundan kaynaklanabilir ve koronavirüs hastaları

üzerinde yapılan birçok çalışma, virüsün karaciğer dokularında varlığını kesinleştirmiştir (Ridruejo and Soza 2020). Hastaların %2 ila %10'ununda ishal olması, COVİD-19 hastalarının kan ve dışkılarında COVİD-19 RNA bulunması, karaciğerde olası viral tutulum olduğunu göstermektedir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2), hem karaciğer hücrelerinde hem de safra kanalı hücrelerinde koronavirüs girişi için bir reseptördür (Ali 2020). COVİD-19'daki anormal karaciğer testlerine bir başka potansiyel katkı, iskelet ve kalp kasının parçalanması nedeniyle transaminaz salınımını içermektedir. Venöz ve arteriyel tromboz, karaciğer biyokimyalarında yüksek düzeyde yer alabilen karaciğer de dahil olmak üzere artık COVİD-19'un iyi bilinen bir özelliğidir.

Orta ve şiddetli hastalıkların tedavisinde kullanılan çeşitli antiviral ilaçlar, antibiyotikler ve steroidler, COVİD-19 hastalarında karaciğer toksisitesine neden olabilir. Sistemik immün enflamasyon, hastalığın ilerlemesinde de yer alabilir ve çoğu ciddi vakada bulunan karaciğer enfeksiyonuna bağlı olabilir, bunların arasında Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF-α), İnterlökin 6 (IL-6) ve İnterlökin 1 beta (IL-1β), hastalık şiddeti ile bağlantılı olabilen sitokin fırtınası sendromunu göstermektedir. COVİD-19'a eşlik eden komplikasyonlardan (ağır solunum sendromu, sistemik inflamatuar yanıt sendromu (SIRS) ve çoklu organ yetmezliği gibi) kaynaklanan hipoksi ve şok da hepatik iskemi ve hipoksi reperfüzyon disfonksiyonuna neden olabilir.

1.1.8 COVİD-19 ve Ferritin

Ferritin, özellikle yoğun hiperferritinemi altında, sitokin fırtınasına katkıda bulunan doğrudan immün baskılayıcı ve proinflamatuar etkiler yoluyla immün düzensizliğin ana moderatörüdür (Vargas-Vargas and Cortés-Rojo 2020). Hemofagositik lenfohistiyositozun (HLH) bir özelliği olan serum ferritini, viral enfeksiyonun bilinen komplikasyonlarından biridir. COVİD-19 hastalarının iyileşmesini zayıflatmakla yakından ilişkili olup akciğer lezyonları bozulmuş bireyler yüksek ferritin seviyelerine daha fazla maruz kalmaktadır (Cheng *et al.* 2020). Ferritin, COVİD-19'lu ağır hastaları erken bir aşamada belirlemek ve sonuçlarını beklemek için etkili bir tamamlayıcı araç olarak hareket edebilir. Bu gösterge klinik uygulama için rehberlik sağlayacak, tıbbi stresi azaltacak ve ölüm oranını azaltacaktır. İnflamatuar hastalıklar sırasında aktif ferritin

üretimi meydana gelebilir. Sitokin üreten ve akciğerdeki bağışıklık hücrelerinin çoğunluğunu temsil eden makrofajlar, ferritin salgılanmasından sorumlu olabilir. IL-6 gibi sitokinler de dahil olmak üzere çeşitli inflamatuar uyaranlar ferritini sentezleyebilir (Gómez-Pastora *et al.* 2020). COVİD-19 hastalarındaki yüksek IL-6 seviyeleri, hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Böylece ferritin, yaralanma bölgesinde aktif olarak salgılanabilir (Gómez-Pastora *et al.* 2020).

1.1.9 COVİD-19 ve Albumin

Hipoalbüminemi (<32 g/L), COVİD-19 enfeksiyonu olan hastalarda en çok fark edilen laboratuvar anormallikleri arasında olup ağır vakalarda hafif-orta vakalara göre daha belirgin haldedir. Hipoalbümineminin mekanizması ve solunum sistemi bozukluğu ve klinik sonuçlarla ilişkisinin halen açıklanması gerekmektedir (Bassoli *et al.* 2021). Hipoalbüminemi yaygındır ve pulmoner hastalığın çok erken evresinde fark edilir. Enflamasyon belirtileri ve klinik sonuçlarla yakından ilişkilidir. Aksi takdirde hastaneye yatırılan COVİD-19 durumlarıyla sonuçlanan sitokin fırtınası ciddi hipoalbüminemiye neden olabilir. Akut hipoalbüminemi kötü prognozla ilişkilidir ve klinik müdahale gerektirir. Bu nedenle COVİD-19 virüslerinin karaciğer hepatositlerinin protein sentezine nasıl zarar verdiğini anlamak önemlidir. Yapılan açıklamalardan biri, COVİD-19'un karaciğere zarar verebileceği ve hepatite neden olabileceğidir (Huang *et al.* 2020).

1.1.10 C-reaktif Protein ve COVİD-19

C-reaktif protein (CRP) pnömoninin erken tanısında kullanılabilir ve akut pnömonisi olan hastalarda CRP Konsantrasyonu yükselmiştir (Wang 2020). Enfeksiyonlara yanıt olarak karaciğer, CRP gibi büyük miktarlarda akut faz proteinleri (APP'ler) üretmektedir. Bu şiddetli inflamatuar protein, inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyon için daha hassas bir yaşamsal belirteçtir. CRP düzeylerinin inflamasyon düzeyleri ile ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Akut COVİD-19'lu bazı hastalar, akciğer hasarını artırabilen ve bazı durumlarda vazodilatör şok ve birçok organ defekti geliştirebilen sitokin fırtınası adı verilen proinflamatuar sitokinlerin pozitif bir geri bildirim dizisinden muzdariptir. Bu sitokin komplikasyonları, hava yolu makrofajları tarafından salgılanan ve COVİD-19'a

karşı uyumsuz bağışıklık tepkisi şekillerinde rol oynayan interlökin (IL) 6'yı içermektedir. İnterlökin-6, CRP üretimi için ana sinyaldir (Cui *et al.* 2021).

1.1.11 Laktat Dehidrojenaz ve COVİD-19

Hastaneye kabul sırasında yükselen laktat dehidrojenaz (LDH) seviyeleri, COVİD-19 enfeksiyonunun ciddiyeti ile ilişkilendirilmiştir. Nötrofili, organ ve pıhtılaşma disfonksiyonu (yüksek laktat dehidrojenaz seviyeleri ile belirtildiği gibi) akut solunum sendromu (SARS) olan hastalarda mortalite ile de ilişkilendirilmiştir. Yüksek serum laktat dehidrojenaz seviyeleri doku hasarı, nekroz ve hipoksiyi göstermektedir. Ayrıca yüksek LDH seviyeleri sepsisli hastalarda önemli bir öngörücü faktör ve mortalite göstergesi olabilir (Vidal-Cevallos *et al.* 2021). Akut akciğer hasarı veya interstisyel akciğer enfeksiyonu sırasında LDH seviyeleri artmıştır. Ağır COVİD-19 hastalarında LDH seviyesindeki artış, akciğer hasarının aktivitesinde ve boyutunda bir artışa işaret edebilir (Tjahyadi *et al.* 2020). Bununla birlikte, LDH ve COVİD-19 hastalığının ilerlemesi arasındaki ilişkinin arkasındaki temel mekanizma hala tam olarak anlaşılamamıştır. Çoğu çalışma, viral atak veya inflamasyon tarafından indüklenen karnal doku ve organ hasarından kiralarına kadar yükselen serum LDH seviyelerini göstermektedir (Tierney *et al.* 2020)

1.1.12 Toplam Proteinler ve COVİD-19

Proteinler, hücrelerin yapısal ve fonksiyonel bileşenleridir. Fonksiyonel elementler biyokatalizörler (enzimler), metabolizma düzenleyicileri (ve hormonlar) içermektedir. Plazma proteini ve doku proteinleri, amino asit havuzlarıyla (proteinlerin yapı taşları) birbiriyle ilişkilidir ve bu nedenle bir gruptaki değişiklikler diğerini etkiler. Çünkü plazma proteinleri, enerji üretimi için katabolize edilebilen amino asitlere hidrolize edilebilir. Plazma proteinlerinin orijini, plazma proteinlerinin gama globulin fraksiyonunun dolaşımdaki antikorları plazma hücrelerinde sentezlenir. Diğer plazma proteinlerinin çoğu karaciğerde üretilir. Yapılan araştırma sonuçları, toplam protein ve albümin seviyesinin COVİD-19 gruplarında diğer gruba göre en düşük olduğunu göstermektedir (Ali and Kunugi 2021).

1.1.13 D-dimer ve COVİD-19

D-dimer testi, tehlikeli bir kan pıhtısını ekarte etmeye yardımcı olmak için kullanılabilecek bir kan testidir. Bir kişide kesik meydana geldiğinde, vücut kanın birikmesini sağlamak için bir dizi adım atar. Bu durum, iyileşmenin normal bir parçası olup bu olmadan kanama devam eder. D-dimer, pıhtı oluşumuna yardımcı olan proteinin bir parçası olmakla beraber derin ven trombozu gibi büyük bir pıhtıya maruz kaldığında insan vücudunda büyük miktarlarda oluşabilir. Bir doktor, bir kişinin kan pıhtısı olup olmadığını görmek için kandaki D-dimer seviyesini kontrol eden bu testi kullanabilir.

COVİD-19 teşhisi konan hastalarda hastaneye başvuru esnasında D-dimer yükselmesi yaygın olup hem artan hastalık şiddeti hem de hastane içi mortalite ile ilişkili olmuştur. D-dimerler, plazmin pıhtıları parçalamak için fibrini parçaladığında üretilen parçalardan biridir. Testler, tromboz tanısını dışlamak için bir tanı algoritmasının parçası olarak rutin olarak kullanılır. Bununla birlikte, fibrin üretimini veya yıkımını artıran herhangi bir patolojik veya patolojik olmayan süreç aynı zamanda plazma D-dimer düzeylerini de artırmaktadır (Linkins and Takach Lapner 2017). Örnekler arasında derin ven trombozu/pulmoner emboli, arteriyel tromboz, yaygın damar içi pıhtılaşma ve durumlar yer almaktadır. Bulguların, yalnızca D-dimer seviyeleri ile hastalık şiddeti ve ölüm oranı arasındaki ilişkileri öne sürdüğüne dikkat etmek önemlidir. Nedensel mekanizmalar ve ilişkilerin SARS-CoV-2 enfeksiyonunun spesifik etkilerinden veya sistemik inflamatuar yanıtın sonuçları mı olduğu konusunda kanıtlar halen eksiktir. SARS-COV-2 enfeksiyonunda, pıhtılaşma/anti-pıhtılaşma basamaklarının düzensizliği, akciğer patolojisinin kötüleşmesine neden olur (Gralinski and Baric 2015).

1.1.14 Testosteron ve COVİD-19

COVİD-19, benzeri görülmemiş bir küresel sağlık kriz olmakla beraber hastalığa ilişkin anlayışımız hızla gelişmektedir. Testosteron ve COVİD-19 arasındaki yakın ve karmaşık ilişkinin daha fazla araştırılması gerekmektedir. Ön gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, merkezi obezite ve diyabetes mellitusu olan erkeklerde COVİD-19 ile ilişkili vaka ölümlerinde artış olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuç, bu tür erkeklerde düşük

testosteron düzeylerinin zayıf metabolik sağlığın vekil bir göstergesi olarak kullanılıp kullanılamayacağı ve prognostik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı sorusunu gündeme getirmektedir. Bu tür erkekleri daha kötü COVİD-19 sonuçlarına yatkın hale getiren hastalık öncesi hipogonadal durumun biyolojik olarak akla yatkınlığı, özellikle testosteron seviyelerini iyileştirmek için terapötik müdahalelerin mevcut olduğu ve bu nispeten basit önlemin klinik sonucu potansiyel olarak iyileştirebileceği düşünüldüğünde, daha fazla araştırmayı gerektirmektedir. ACE2 ve TMPRSS2'nin virüsün hücreye girişini ve androjen yolu ile olan karmaşık ilişkisini kolaylaştırmadaki rolünün yanı sıra, daha yeni patofizyolojik bağlantıları ve terapötik fırsatları da ortaya çıkarabilirler (Holman *et al.* 2020).

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 Probiyotik

Geçen yüzyılın başında, Romalı immünolog Elie Metchinikoft, laktik asit bakterilerini kapsayan fermente süt ürünlerini (yoğurt) yemeye devam etmenin etnik gruplar arasındaki uzun ömürlülükteki değişiklikleri açıklayabileceğini fark etmiştir. Bu fikir, karıştırılmış gıdalarda bulunan bakterilerin sağlığa zararlı etkisi olan mikroorganizmalarla mücadele etmiş olmasıdır. Sander tarafından açıklandığı gibi, (1999) probiyotiğin bilimsel temelini atan bilim adamı Makhikov'du. Probiyotik terimi, (Pro) ile ve biyotik anlamına gelen Yunanca bir kelimeden gelmektedir. Hayat hayat demektir, ben de anti-yaşam anlamına gelen antibiyotik kelimesinin zıt anlamlısı olan ömür boyu anlamında bir araya getirdim (Hamilton *et al.* 2003). Probiyotik kelimesi ilk kez 1960'larda Lilly ve Stillwell tarafından mikroorganizmalar tarafından üretilen ve diğer mikroorganizmaların büyümesini uyarma kabiliyetine sahip maddeleri tanımlamak için kullanılmıştır. Terim daha sonra, probiyotiği insanlara veya hayvanlara fayda sağlayan kültürlenmiş canlı mikroorganizmaların bir türü veya karışımı olarak yeniden tanımlayarak iç mikroorganizmaların özelliklerini geliştirerek bağırsak mikrobiyotasının dengesine katkıda bulunan organizmalara ve materyallere atıfta bulunur. Ayrıca probiyotik terimi, 1992 yılında bilim adamı Fuller tarafından daha popüler hale getirilmiş ve son zamanlarda uzmanlar tarafından tanımlanmıştır. Canlı mikroorganizmalar belirli oranlarda sindirildiğinde beslenmeye ek olarak sağlığa da fayda sağlar" (Gorbach 2002). GTÖ/DSÖ tarafından hazırlanan bir raporda, probiyotikleri tanımlamak için gıda koruyuculuğunda probiyotik terimini "sınırlı miktarlarda verildiğinde konakçının sağlığına fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlamaya yönelik yönergeler bulunmaktadır. Probiyotiğin dünya üzerinde pek çok ismi vardır. Mesela Danimarka, İsveç ve Finlandiya'da Fonksiyonel Gıda, Kanada'da Doğal sağlık ürünleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde Günlük takviyeleri, Özel sağlık koşulları için kullanılan gıdalar (Japonya ve Kanada, Çin, Almanya, Fransa ve Doğu Avrupa ülkelerindeki diğer şiirsel ve farmasötik ürünler olarak adlandırılırlar. Bu tanımlara ve Ek'te olduğu gibi Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (USFDA) tarafından Genel olarak Güvenli (GRAS) olarak kabul edilen çok sayıda mikroorganizma türü ve cinsine göre ve bir

probiyotik yerine Doğrudan Yem Mikroorganizması (DFM) terimi altında kullanılması önerilmektedir. DFM, depolama için kurutulmuş ve sabit formda korunmuş belirli ve özel sayıda bakteri içermeleri koşuluyla, dişlere ve hayvanlara verilen ve onlar için yararlı olan mikrop ve otları içeren bir mikroorganizma kaynağı olarak tanımlanmaktadır (Yoon and Stern 1995).

(DFM) terimine ek olarak, probiyotiği ifade etmek için iki ifadenin bulunduğuna dikkat edilmelidir:

(1) Prebiyotik, potensin büyümesini deneysel olarak uyarması yoluyla konakçı üzerinde iyi bir etkiye sahip olan sindirilemeyen bir gıda olarak açıktır. Kolonda belirli bir bakteri türü veya sayısıdır.

(2) Bir probiyotik ile bir öncünün bir kombinasyonu veya karışımı olan sinbiyotik ve bu, probiyotik ve fruktoz oligosakkarit üyelerinde deneysel olarak meydana gelir (Schrezenmeir and De vrese 2001).

2.1.1 En önemli Probiyotikler

Birçok mikrop probiyotik olarak kullanılır ve bu mikropların bir kısmını içeren çok sayıda mahsul vardır. En yaygın probiyotik türleri Lactobacillus, Bifidobacterium ve Saccharomyces cinsleri olup en fazla paylaşılan yedi probiyotik türü B. animalis subsp. Animalis, B. Animalis subsp. Lactis, B. Longum, L. Acidophilus, L. Reuteri, L. Casei ve S. Boulardii. * Bifidobacterium spp.dır. Gram-super, gözeneksiz, anaerobik, sık sık bölünen ve hareketsiz bir bakteridir. Memelilerde yaşarlar ve genellikle insan mide-bağırsak sisteminden, emzirilen bebeklerin yüzlerinden, vajinadan, ağızdan ve diş çürüklerinden uzak tutulurlar. B. Animalis subsp., Hayvanlar ve Brucella animalis subsp., Lactis, süt alt kültürü üzerinde güzel bir şekilde gelişme, asitlik ve oksidatif strese dayanma ve immünomodülasyon, insan epitel hücrelerine yapışma ve bağırsak bariyer fonksiyonunun gelişimi ile birlikte birçok organik fonksiyon uygulama potansiyeline sahiptir. Bu bakımdan mikroorganizma B. animalis subsp. Lactis BB-12 ve B. animalis

subsp. Lactis suşu DN-173010, büyük ölçüde incelenmiş fadalı probiyotik zerrelerdir (Quigley 2017). Bu zerreler, kütle spektrometrisinde deneyimsel alt tip-hassas biyobelirteç dağlarının kullanımı ile karakterize edilebilir ve tuf (Tu uzama elemanı) ve app (ATP sentaz beta alt birimi) gen dizilimi, bu suşları algılamak için çok elverişli olabilir (Schumann and Maier 2014). B. Longum, daha önce 3 tarafsız sınıfa kategorize edilmiş üç biyotipten oluşur: B. Suis, B. Infantis ve B. Longum. Bu yeniden sınıflandırma değişikliği öncelikle 16S RNA gen koleksiyonu, 16S-23S ITS koleksiyonu, DNA-DNA hibridizasyonu ve HSP60 (sıcaklık şok proteini 60) gen dizisinin analizine dayandırılmıştır (Mattarelli *et al.* 2008). B. Longum'un birkaç sırasının, GI yolu içindeki safra tuzlarına ve mide asidine dayanma potansiyelleri nedeniyle bağırsağı kolonize edebildiği öne sürülmüştür (Xiao *et al.* 2003). Ayrıca, en son çalışmalar, birkaç zerre B. Longum'un, asetik asit (birincil bırakma ürünü), laktik ve formik asit sağlamak için birçok oligosakkaridi metabolize edebileceğini ileri sürmüştür (Ruiz-Aceituno *et al.* 2020).

Lactobacillus spp. Endospor oluşturmayan ve oksijeni (veya mikroflorayı) tolere etme potansiyeline sahip Gram-fantastik bakterilerdir. Lactobacillus cinsine uyan iki yüzden fazla sınıf vardır ve birçok Lactobacillus sınıfının insan vücudunda yaşadığı kabul edilmektedir. En önemli mikroplardan oluşan bir grubu oluşturmakla beraber birçok süt ve süt ürününe getirilen olağandışı olmayan maksimum probiyotiklerden bazılarıdır. Bazı laktobasil türleri, şekeri laktik aside dönüştürebilir (homojen fermantasyon) ve farklı türler de laktik asit veya alkolü (homojen fermantasyon) yiyebilir. Acidophilus sıraları şekeri laktik aside metabolize eder (homojen fermantasyon) ve küçük pH ortamlarında büyüyebilir. Oksijen zorunluluğuna bağlı olarak bu zerreler mikroaerofilik bakteri olarak etiketlenir. L. Reuteri'ye doğal bir insan bağırsak mikrobiyomu teşhisi konmuş olup memelilerden ve diğer gıdalardan uzaklaştırılması gereklidir. Bu probiyotik, geniş bir antimikrobiyal varlık yelpazesi sergileyen tretinoin sağlama kabiliyetine sahip hetero-fermentatif bir bakteridir. L. Casei organizasyonu, aşağıdaki 3 fakültatif heterojen bakteri türünü içerecek şekilde yeniden sınıflandırılmış genotipli ve fenotipik olarak dönüşmüştür: L. Casei, L. Rhamnosus ve L. Paracasei. Bu grup, insanlara ve hayvanlara yardımcı olan birçok biyoaktif metabolik karışımı yiyebilir (Hill *et al.* 2018). *S. Boulardii, kromozomun trizomi IX'unu ve birkaç harika geni içeren kesin genomik fizyonomilere sahip bir S. Cerevisiae suşudur ve ayrıca birçok gastrointestinal

bozukluklara ve antibiyotikle ilişkili ishale karşı organik ilgi göstermektedir. Bu türün, pH ve sıcaklıktaki sürümlere açık fikirlilik ve enzimler, asitler ve safra tuzlarını içeren sindirim stresleri dahil olmak üzere harika fizyolojik eğilimleri vardır. Ek olarak, patojenik mikropların mide ve bağırsak mukozasına yapışmasını engelleyen tek yapışma proteinlerine sahiptir (Khatri *et al.* 2017).

2.1.2 Laktik Asit Bakterisi (LAB)

Laktik asit bakterilerini sınıflandırmanın geçmişi, Scheel'in 1780'de asitlendirilmiş sütte laktik asidi keşfetmesinden bu yana bir asrı aşmıştır. Pasteur'ün 1857'deki çalışmaları sütte laktik asit üreten mikroorganizmaların varlığını kanıtlamış, ancak Schwan 1873'te bu asiditeye bazı mikroorganizmaların neden olduğunu açıkladığında, oluşumunun nedeni veya nasıl üretildiği bilinmiyordu (Casida Jr 1968). Laktik asit bakterileri, Bergey'in 1948 Sınıflandırmasında Breed ve grubu tarafından Lactobacteriaceae adlı bir familyaya yerleştirilen 7 türe bölünmüş (Stamer 1976) ve 1957'de bu familya 10 tür içerecek şekilde genişledikten sonra familya adı iki takıma ayrılan Lactobacillaceae olarak değiştirilmiştir: Streptococcus (globüler) ve Lactobacillaceae (bir çubuk) (Stamer 1976). Daha sonra Leuconostoc, Pediococcus, Aerococcus, Streptococcus, Gambella türlerini içeren Streptococciae ve sadece bir Lactobacillaceae cinsi içeren Lactobacillaceae familyası olmak üzere iki ayrı familyaya ayrılmıştır (Buchanan and Gibbons 1974).

2.1.3 Laktobasil

Bilim insanı Beijerinck (1901) Lactobacillus adını ilk öneren kişi olmakla beraber bu cins, laktik asit üretme kabiliyetine sahip 64 tür içermektedir. Laktobasiller, Oral Jenson tarafından 1919 ile 1943 arasındaki dönem için dikkatle incelenmiştir. Bu sırada, bunları homojen veya heterojen fermentasyona ve bakteri üremesi için sıcaklık aralıklarına bağlı olarak katalaz incelemesi amacıyla üç indirgeyici olmayan ve negatif bakteri grubuna ayırmıştır (Wood 1995):

1. **Termobakteri:** Bu grup, homofermentatif olmanın yanı sıra (45) C'de büyüme ve (15) C'de büyümeme yeteneği ile karakterize edilir.
2. **Streptobakteri:** Bu grubun üyeleri, fermentasyonda homojen olmalarına ek olarak, (15) C sıcaklıkta büyüme ve (45) C'de büyümeme yetenekleri ile karakterize edilir.
3. **Betabakteri:** Bu grubun üyeleri (15) C sıcaklıkta büyüme yetenekleri ile karakterize edilir, ancak heterofermentatiftirler.

Laktobasil sporları şekerleri fermente eder ve bunlar ya homojen fermantasyondur, çünkü laktik asit, fermantasyon sürecindeki ana ürünlerin %85'ini oluşturur ya da karbon dioksit (CO_2), asetik asit ve etil alkol (Etanol) olan heterojen fermantasyondur. Laktik asit, fermantasyon sürecinin son ürünlerinden biridir (Collins *et al.* 1987). Bilim insanı (Robinson 1990) laktobasilleri üç gruba ayırmıştır:

1 - Zorunlu Homofermentatif

Heksozlar yoğun bir şekilde fermente edilir ve küçük oranlarda asetik asit, etil alkol ve formik asit üretmenin yanı sıra Embden-Meyrohof (Glikoliz) yolu yoluyla %85'e kadar laktik asit verir.

2 -Fakültatif Heterofermentatif

Altıgen şeker fermente edilir ve sınırlı miktarda glikoz varlığında laktik asit, karbondioksit, etil alkol ve formik asit üretir.

3- Zorunlu Heterofermentatif

Altıgen şeker fermente edilir ve ana ürün, pentagramın fermantasyonu gibi asetik asit, karbondioksit ve etanoldür. Genel olarak, laktobasiller Gram pozitif, uzun ve kısa zincirli yarı küresel, sporojenik olmayan, hareketsiz, katalaz tahlili için negatif, peroksidaz enzimini ürettikleri için hidrojen peroksitten etkilenmeyen olarak karakterize edilir (Holt *et al.* 1999). Seçici veya anaerobiktirler ve genellikle az hava mevcut olduğunda iyi

büyürler (Mikroaerofilik) ve nitratı indirmeyen ve üretemeyen oksidatif hücresel sistemden (Sitokrom Oksidaz Sistemi) yoksun olduğundan metabolizma ve büyüme için gerekli enerjiyi elde etmek için zorunlu olarak fermentatiftir ve dirençli olduğu için argininden amonyak üretemezler. Asitliği ve tuzluluğu vardır ve (15-45) C arasında büyür (Holt *et al.* 1999). Laktobasil büyümesi birçok karmaşık beslenme ihtiyacı gerektirir, amino asitlere, nükleotidlere, B12 vitaminine ve biyotine ihtiyaç duyar ve ortama Tween 80 ve sitrat eklenmesi bakteri üremesini teşvik eder veya bunun tersi de geçerlidir (Morishita *et al.* 1981, Narendra *et al.* 1997).

2.1.4 Laktik Asit Bakterileri Tarafından Üretilen Metabolik Maddeler

Laktik asit bakterileri, bir grup faktörün bir araya gelmesinden kaynaklanan çok karmaşık bir antagonistik sisteme sahip olmakla beraber bunlar toplu olarak gıda bozulmasına ve bazı patolojik koşullara neden olan patojenik mikroorganizmaların inhibisyonuna yol açar (Runar 1998) Çoğu laktik asit bakterisi türü Nonpatojenik ve toksin üretmeyen olarak kabul edilir ve sindirim kanalı içinde yüksek canlılığa, fermente süt ürünleri için işleme ve saklama koşullarına yüksek dayanma kabiliyetine ve onları doğal konakçıdan izole etme kabiliyetine sahiptir (Collins and Gibons 1999, Borriello *et al.* 2003). Ürettikleri en önemli metabolitlerin bir özeti aşağıda verilmiştir.

2.1.4.1 Organik ve Uçucu Asitler

Laktik asit, LAB bakterileri tarafından şekillendirilen engelleyici faktörlere özgü olup bu bakteriler tarafından gerçekleştirilen karbonhidrat metabolizması sürecinin en büyük nihai ürününü temsil etmektedir. Hidrojen peroksit, Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı geniş bir inhibisyon aralığına neden olmakla beraber (Atlas *et al.* 1995) tarafından Lactobacillus bakterileri tarafından üretilen laktik asidin E. coli, S. aureus ve Ps Fluorescens ve Klebsiella spp.'nin büyümesini engellemekten sorumlu olduğu bulunmuştur. Bakterilerin laktik aside duyarlılığının, su aktivitesi, tuz konsantrasyonu, çabayı azaltma ve ısıl işlem gibi diğer faktörlerin sinerjistik veya katalitik etkisine bağlı olduğu gözlemlenmiştir. (Kleter *et al.* 1984), asitlik ve NaCl konsantrasyonu arasında Cl konsantrasyonunnu inhibe edilmesinde sinerjik bir etki fark etmiştir. Tyrobactyricum,

Reinheimer tarafından doğrulandığı üzere,S.salivarius sub.sp Thermophilus ve Lactobacillus delbrueckii sub.sp bulgaricus'un yerli veya ticari kültürleri ile bağırsak patojenlerini inhibe etme kabiliyetine sahiptir. Asetik asit ve propiyonik asidin etki yöntemi, Haung tarafından belirtilmiştir. Hücre zarları ile etkileşir ve hücre içi asitleşmeye ve dolayısıyla proteinlerin denatürasyonuna neden olurlar.

Asetik asit ve laktik asit arasındaki sinerjistik etki, (Adams and Hall 1988, Adams and Nicolades 1997) tarafından gözlemlenmiştir, burada ortamın asitliğini artıran ve asetik asidin etkisinden dolayı büyümenin engellenmesine neden olan laktik asit ortamın pH'ını düşürmektedir.

2.1.4.2 Hidrojen Peroksit

Hidrojen peroksit, Flavoprotein Oksidaz veya Nikotinamid adenin hidroksi dinükleotit Peroksidaz enzimlerinin etkisinin bir sonucu olarak oksijenin katılımıyla LAB bakterileri (LAB) tarafından şekillendirilir. Hidrojen peroksitin antimikrobiyal sonucu, sülfhidril gruplarının oksidasyonundan kaynaklanır ve birkaç enzimin deformasyonuna neden olur. Bu etki aynı zamanda membran lipidlerinin yüksek oksidasyonundan ve dolayısıyla ölümcül serbest radikallerden kaynaklanır. (O_2) Süperoksit ve hidroksil radikalleri (OH) gibi patojenik bakterilerin DNA'sını tahrip edebilen bakteriler için yapılan çalışmalar Pseudomonas cinsinin farklı tipteki bakterilerinin ve S.aureus'un bu faktör tarafından inhibe edildiğini göstermiştir (Cords and Sanitizers 1993). Hidrojen peroksit üretiminin başka bir enzim sistemini, (OSCN-) hipotiyosiyanat, yüksek oranda oksitleyici asitler (O2SCN- (O3SCN-) ve topluca geniş spektrumlu krom pozitif ve gram negatif bakterilerin inhibitörünü oluşturan orta oksidasyon bitkileri üreten Laktoperoksidaz sistemini aktive edebileceğini doğrulamıştır. Bu, daha önce (Pyrdy tarafından, hidrojen peroksit üretimi ile aktive edilen Laktoperoksidaz sisteminin birçok Gram-negatif bakteri tipini, örneğin E. coli, Ps.Auroginosa'nın yanı sıra hem S. aureus hem de Streptococcus spp.'yi (Thomas *et al.* 1997, Gaya *et al.* 1991) engellediği belirtilmişti. Laktoperoksidaz sisteminin, Gram-pozitif ve Gram-negatif organizmaları inhibe etme yeteneği sayesinde de önemli bir rol oynadığı sonucuna varmıştır.

2.1.4.3 Karbon Dioksit

Karbondioksit, heterotrofik LAB bakterileri tarafından heksoz şekerlerinin fermentasyonundaki başlıca nihai oluşum olmakla beraber birkaç homojen fermente edilebilir laktik asit bakterisi, malat ve sitratın fermentasyonundan onu üretebilecek kadar yeteneklidir (Fleming *et al.* 2018). Karbondioksitin antagonistik önemi, anaerobik bir ortam oluşturmasında ve ardından hücre içinde ve dışında pH değerini düşürmesinde ve dolayısıyla hücre duvarının parçalanmasına dair ipuçları vermesinde yatmaktadır (Adams and Nicolade 1997). Karbondioksit, fermantasyon sırasında sebzelerde ve bitkilerde küf oluşumunun sınırlanmasında önemli bir rol oynar (Lindyren and Dobrogosz 1990). Bu gazın lipid çift tabakasında birikmesi, zarın geçirgenliğinde bir kusura neden olur (Hotchkiss *et al.* 1999). Farber ayrıca karbondioksitin gıda bozulmasına neden olan birçok Gram negatif bakteriye karşı inhibitör etkisine dikkat çektmiştir.

2.1.4.4 Yağ Asitleri

Bu asitler, sınırlı miktarlarda yağları hidrolize etme yeteneğine sahip Lactobacilli ve Lactococci bireyleri tarafından üretilir (Sanz *et al.* 1988). Yağlı asitlerin antimikrobiyal etkisi yıllardır bilinmekte olup bunların inhibitör etkisi Gram pozitif bakteri ve mantarlar üzerinde belirgindir. Doymamış yağ asitleri Gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. Mantarlara karşı aktivite, yağ asidi zincirinin uzunluğuna, konsantrasyonuna ve pH'ına bağlıdır (Gould 1991).

2.1.4.5 Diasetil

Sitratı fermente eden LAB bakterilerinin son metaboliti olmakla beraber genellikle süt ürünleri, tereyağı ve alkollü içecekler gibi fermente gıdaların tat ve aromasından sorumludur (De Vuyst and Vandamme 2012). Gupta (1973), diasetil inhibitörünün çeşitli bakteri türlerine karşı etkisine dikkat çekmişsede, patojenik bakterileri inhibe etmek için ortamda (400) µg'den daha büyük bir konsantrasyon mevcut olmalıdır.

2.1.4.6 Asetaldehit

Aldehit; Lactobacillus delbrueckii, Streptococcus Salivarius subsp ve Lactobacillus delbrueckii tarafından ve termofilus, Treonin molekülünü asetaldehit ve glisine parçalayan enzim (Threonine Alddase) tarafından üretilir (Yang 2000). Bazı bakteri türleri (LAB) tarafından şekillendirilen asetaldehitin, (10-100) ppm arasında değişen konsantrasyonlarda, örneğin E.coli ve S.aureas gibi çeşitli patojenik bakterilere karşı inhibitör bir aktivitesinin olduğu belirtilmiştir.

2.1.4.7 Bakteriyosinler

Laktik asit bakterileri, blasticidin, asidofilik, asit düzenleyici konumlu F ve asit asidoz 8192, bakteriyosin M46 ve asidofil A gibi birçok bakteriyosin üretir (De Vuyst and Vandamme 1994). Piard vd. (1993) tarafından bakteriyosinlerin geniş aktiviteye sahip kompleks antipeptidler olduğuna işaret edilmiştir. Fermente gıdalardaki genleri plazmitler üzerinde taşınan mikroorganizmalardır. İki tip bakteriyosin vardır, ilki spesifik hareket kabiliyeti ile bilinirken, ikinci tip diğer birçok mikroorganizmaya karşı geniş bir spektruma sahiptir. Bakteriyosinin özelleşmiş hücre reseptörlerine bağlanma yeteneği sayesinde öldürücü bir etkiye sahip olduğunu ve hücrelerin bakteriyosin ile muamele edilmesinin hızlı özelleşmemiş amino asit akışına ve pozitif yüklü iyonlara neden olduğunu ve bunun da hücre zarı yırtılmasına ve dolayısıyla hücre zarı yırtılmasına ve bunun sonucunda hassas hücrelerin ölümüneden olduğunu belirtmişlerdir. Bakteriyosinlerin gıda bozulma bakterileri üzerinde öldürücü sonuçları, ısıl işlemlere karşı dirençleri nedeniyle birçok gıda ürününün korunmasında başarılı bir şekilde kullanılma olasılığına dikkat çekmiştir. Onları gastrointestinal sistemdeki proteolitik enzimlere karşı savunmasız kılan protein yapısı onları ayrıştırır ve tüketicide antibiyotiklerin neden olduğu alerjiler gibi ikincil zararlara neden olmaz. Son zamanlarda bakteriyosinler geleneksel antibiyotiklere alternatif olarak kullanılmaya başlanmıştır (Riley 1998). Biyokimyasal özelliklerine bağlı olarak (Piard *et al.* 1993) laktik asit bakterilerinin bakteriyosinlerini iki sınıfa ayırmıştır; birincisi, L. acidophilus tarafından üretilen Lacticin F ve Lactococcus lactic tarafından üretilen Lactococcin A gibi kimyasal amino asitleri içeren bakteriyosinlerdir. Bakteriyosinlerin ikinci sınıfına (Lantibiyotik)

denir, zira bunlar (Lanthionine) gibi olağandışı amino asitler içerirler; bunun bir örneği, Lactococcus spp cinsi tarafından üretilen Nisin bakteriyosindir.

2.1.5 Yoğurt Mayası

Laktobasillerin en ünlü ve önemli türlerinden biri olup prebiyotik olarak en yaygın kullanılanıdır ve onu ilk keşfeden Morr (1900) olmuştur. Bu basillerin adı süt anlamına gelen Lacto'dan gelmektedir ve Bacillus basillere benzedikleri için çubuk şeklindedir, asidofilus ise asit seven, yani pH'sı (4.5) veya daha düşük olan asidik bir yapıda yaşayabilecekleri anlamına gelir. (45)C bir sıcaklıkta büyür (15) C'de büyümez ve ağız, bağırsaklar ve idrar yolları dahil olmak üzere vücudun birçok yerinde bulunur (Buttris 1997), laboratuvarda yetiştirilebilir, duodenal epitel hücrelerine yapışmak için uzun bir yeteneğe sahiptir ve düşük pH'ı tolere eder ve safra tuzlarına tolerans gösterir (Haddadin *et al.* 1997). Bazı antibiyotiklere direnme yeteneği ile karakterize edilir. Sakarozun (Sukroz) fermantasyonu olan ana ürün olarak laktik asit ürettiğinden fayda sağlayan bir Homo fermentatif bakteridir. Ribozu fermente etmez, nişastayı hidrolize etmez ve dış duvarı bakterilerin epitel hücrelerine yapışması için gerekli olan teikoik asittir (Togo *et al.* 2002). Asit seven basillerin sağlık açısından birçok faydaları vardır. Enfeksiyon ve kanser ortaya çıktığında bağışıklık desteği eklemek, antibiyotik tedavisini takiben bağırsaktaki faydalı bakterilerin yerini almak, insanlarda ishal görünümünü azaltmak ve kolesterolü düşürmeye yardımcı olmak dahil olmak üzere konakçı için faydalıdır. Antasit basil bakterilerinin anti-tümör etkisini belirtmişlerdir. Antasitler ile güçlendirilmiş süt ürünleri, prokarsinojenleri β-glukuronidaz, Azoredüktaz ve Nitroredüktaz gibi kimyasallara dönüştüren bakteriyel enzimlerin etkisini azaltır (Roa *et al.* 1999).

2.2 Maya Probiyotik

Probiyotik Gıdalarda Mayaların Rolü: Çalkalanmış gıdaların tüketilmesine bağlı sağlık refahı, fermentatif mikroorganizmaların probiyotik bulundurmalarından kaynaklanmaktadır (Jespersen 2003). In vitro ve in vivo çalışmalar, probiyotiklerin vücutta antioksidan üretimi ve kan kolesterol düzeylerini düşürme gibi yararlı fizyolojik özelliklere sahip olabileceğini ortaya koymuştur. Özellikle mayalar gıda

fermantasyonunda ağırlıklı olarak önemlidir (Akabanda *et al.* 2013). Gıdalarda bulunan mayalar tarafından şekillendirilen en büyük enzimler, gıdalardaki çok yönlü karışımların metabolize edilmesinde karmaşıktır, böylece fermente gıdaların besin değerini ve organoleptik özelliklerini verir (Annan *et al.* 2003, Hellström *et al.* 2012). Birçok fermente gıda ürününde spontan fermantasyon meydana gelir ve bu da standart dışı ürünlerle sonuçlanır. Bu eksiklikler, işlevsel iştah açıcı kültürlerinin büyümesi ve kullanımı ile aşılabilir. Mayalar, sahip oldukları probiyotik özellikleriyle organoleptik özelliklere katkıda bulunmaları ve probiyotik özellikleriyle insan sağlığını iyileştirmeleri nedeniyle fermente gıdalarda oldukça önemlidir (Pedersen *et al.* 2012).

Mayalar ayrıca, laktik asit bakterilerine (LAB) amino asitler ve vitaminler gibi belirli besinleri sağladıkları için LAB'nin büyümesine de katkıda bulunur ve LAB metabolizması (laktik asit üretimi) tarafından üretilen düşük pH, mayanın daha iyi büyümesini sağlar. Karıştırılmış gıda ürünlerinin fermantasyonu boyunca rol oynayan baskın mikroorganizmalar LAB ve mayalardır (Ogunremi and Sanni 2011).

LAB'nin bu gıdalardaki teknik ve probiyotik yetenekleri kapsamlı bir şekilde belirtilmiştir. Geniş fizyolojik çeşitliliğe rağmen, fermente gıdalardaki mayaların probiyotik potansiyeli hakkında çok az şey bilinmektedir. Yeni gıdaların büyümesinde mayaların payı ve fermantasyon prosedüründeki önemli rolleri iyi belgelenmiş olsa da, probiyotik etkilerinin tanımı sınırlıdır (Romanin *et al.* 2016). Bu nedenle, bu alandaki araştırmalar son yıllarda çok artmıştır. Bazı eğitimler mayadaki probiyotik özellikleri değerlendirmektedir (Diosma *et al.* 2014, Gil-Rodríguez *et al.* 2015). Ama hiçbiri tamamen geçilebilir değildir: Örneğin, Kumura *et al.* (2004), bağırsaktaki enzimlerin katılımı ve Pedersen vb. (2012) prosedürün merdivenleri (mide ve bağırsak) arasında ayrım yapmamıştır. Diğer noktada, araştırmacıların hepsi yapmış oldukları deneylerden sonra canlı hücreleri incelemiş, ancak maya kinetiği gölgelenmemiştir ve bu nedenle örneğin gecikme aşaması, üretim süresi ve maksimum kesin gelişme derecesi gibi önemli sınırlar hakkında yeterli veri yoktur.

2.2.1 Probiyotik Mayanın Faydaları

Mayalar, yeni probiyotiklerin büyümesi için sayısız olasılık sunar. Aynı zamanda, bağırsak mikrobiyotasının küçük bir bölümünde bulunmalarına rağmen, gastrointestinal bölgede fizyolojik öneme sahiptirler (Czerucka *et al.* 2007). Mayalar, aşağıdaki özellikler nedeniyle GRAS (Genellikle Güvenli) ve QPS (Nitelikli Güvenlik Karinesi) olarak belirtilmiştir (Etchepare *et al.* 2015).

- Besin açısından zengindir.
- Düşük pH ve safra koşullarına dayanıklıdır.
- Birçok bakteriyel toksinin inhibisyonu ile birlikte antagonistik aidiyetleri vardır.
- Antibiyotik direnç özelliğine sahiptir.
- Bağışıklık modülasyonu mevcuttur.
- Kolesterol asimilasyonu vardır.
- İyi bir antioksidan durumuna sahiptir**.**

Mayalar, bakterilerle birlikte fermente süt ürünlerinde bulunur. Kefir ve çeşitli peynir çeşitlerinin duyusal özelliklerine de katkıda bulunabilirler (Vasdinyei and Deák 2003). İnsan vücudunda, mayalar bağırsakta hızla büyüyebilir ve hücre dışı proteazlar, sideroforlar ve mantar önleyici maddeler üretebilir (El-Mekawy *et al.* 2014). Bu bağırsak mayaları, enteropatojenik bakteriler gibi istenmeyen mikrobiyotanıı antagonize edilmesinde önemli bir rol oynar (Chi *et al.* 2010). İyi bilinen bakteriyel probiyotiklere benzer şekilde, Debaryomyces hansenii, Torulaspora delbrueckii, Kluyveromyces lactis, Kl. Marxianus ve Kl.lodderae gibi bazı maya türleri, gastrointestinal geçişe ve enterik patojenlerin inhibisyon yeteneklerine toleranslıdır (Kumura *et al.* 2004). Fermentasyon boyunca mayalar tarafından şekillendirilen birçok metabolit, antioksidan etkiye sahiptir (Abbas 2006). Bunlar güvenli ve doğal endojen antioksidan kompleksinin kaynaklarıdır. Kandaki yüksek kolesterole eşit olan hiperkolesterolemi, dolaşım hastalıkları için önemli bir tehlike sorunudur ve kalp krizi oluşumuna %45 oranında sebep olur (Kumar *et al.* 2012). Serum kolesterolünde %1'lik bir azalma, insanlarda kalp hastalığını %2 oranında azaltabilir. Serum kolesterolünü düşürme potansiyeline sahip probiyotikler, örneğin diyet yönetimi ve farmakolojik ajanların kullanımı gibi mevcut stratejilerin başarısızlığı göz

önüne alındığında, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi için uygun bir seçenek olarak geleneksel bol bakıma sahiptir. Büyüyen maya hücreleri, sıvı ortamdan kolesterolü elimine edebilir (Psomas *et al.* 2003). In vitro ve in vivo çalışmalarda az sayıda maya türünün kolesterol seviyelerini düşürdüğü bulunmuştur. Bu yetenek, çeşitli probiyotik LAB'ler için belirtilmiştir. Pichia kluyveri LKC17, Issatchenkia Orientalis OSL11, P. kudriavzevii OG32 ve P. kudriavzevii ROM11, 24 saat sonra et suyu kültüründen kolesterolü çıkarabilmiştir. Ayrıca, P. kudriavzevii BY10, P. kudriavzevii BY15, Galaktomyces sp. BY1, P. guilliermondii BY31 için de benzer sonuçlar elde edilmiştir (Chen *et al.* 2010). Saccharomyces cerevisiae var. Boulardii, bugüne kadar probiyotik olarak belgelenmiş ve markalanmış tek mayadır (Hatoum *et al.* 2012). Bu durum, diğer maya sınıflarının da probiyotik özelliklere sahip olup olmadığı sorgusunu artırmaktadır (Van Der Aa Kühle *et al.* 2005). Yeni araştırmalar, probiyotik kanıtı olan bazı suşların Kl. Marxianus ve P. kudriavzeii'de bulunduğunu göstermiştir. EFSA, yalnızca birkaç mayaya QPS statüsü, yani "gıda katkı maddesi" statüsü vermiştir, örneğin; cl. Marxianus var. Laktis ve Cl. Marxianus fragilis. Yinede çift kör çalışmalarda etkili olan tek bir orijinal maya türü vardır: S. cerevisiae var boulardii (Sazawal *et al.* 2006). Bu maya, bağırsak yolunda hayatta kaldığı, 37°C'de iyi büyüdüğü ve patojen gelişimini engellediği için birçok ülkede probiyotik olarak ticarileştirilmiştir. Dolayısıyla bu maya, antibiyotik uygulamalarının ürettiği ishal ve diğer mide-bağırsak hastalıklarına karşı koruyucu ve iyileştirici bir ajan olarak kullanılır. Ananas suyunda Meyerozyma Karayip mayası, S. cerevisiae var. Referans probiyotik suş olarak kullanılmıştır ama boulardii benzer ve hatta üstün probiyotik özellikler göstermiştir (Amorim *et al.* 2018).

Uyarıcı özelliklerini doğrulama talimatında, probiyotikler olarak mayaların çalışmasına daha ayrıntılı olarak bakılmalıdır. Boyutları bakterilerden 10 kat daha büyüktür ve bu onlara karşı önemli bir sterik bariyerdir. Antibiyotik direnci genlerini yaymazlar ve translokasyonları hiç belirtilmemiştir. Bunun yerine, bazen bağırsak geçişine dirençlidir ve gıdalardaki ve bağırsaklardaki mikotoksinlerin içeriğini azaltabilir. Öte yandan, bağırsak mikrobiyotası pH, ortamdaki enzimler, acılık tuzları ve pankreas sıvıları gibi çevresel koşullara bağlı olarak sayı ve sınıf olarak değişmektedir (Appleby and Walters 2014).

2.2.2 Probiyotik Mayada Olması Gereken Özellikler

Mikroorganizmaların gerçek bir probiyotik konusunda dikkatli olmaları için birçok ön koşul vardır; bunların en büyük önemi, insan bağırsağında muhtemelen yardımcı mikroorganizmaların varlığıdır. Potansiyel probiyotik organizmaların seçilmesi için önemli kriterler, bunların gastrointestinal ortamda bulunmalarını içermektedir. İnsan ve hayvan konakçıları tarafından yutulduğunda, normal gastrointestinal mikrobiyotanın koloni direnci, immünomodülasyon veya besin takviyesi gibi faydalı işlevleri sunabilecek yetenekte olmalıdırlar. Olası bir başvuru sahibinin seçiminde önemli bir kriter, epitel hücrelerini takip etme yeteneğidir. Otomatik toplama, hücrelerin benzer bir türün hücrelerine kendi kendine yapışma yeteneğidir ve ortamı da kolonize eder. Birlikte kümelenme, hücrelerin birbirine benzemeyen patojenik bakterilerle iletişimidir (Jankovic *et al.* 2012). Bağırsak hücrelerinde kolonizasyonun arkasındaki mekanizmayı anlamak için bu bağlanma kapasitelerinin araştırılması gereklidir. Probiyotikler, probiyotik meze kültürlerinde ve fermente süt ürünlerinde asitlik, O2 stresi, ısı ve saklama koşulları gibi çeşitli çevresel streslere karşı hassastır. Bir probiyotik sadece insan sağlığına fayda sağlamakla kalmaz, aynı zamanda gıda ürünlerinde istikrar, güvenlik ve canlılık için gerekli malzemeleri de karşılamalıdır (Gbassi and Vandamme, 2012). Mikroorganizmaların epitel hücrelerine ve mukus yüzeylerine yapışma yeteneği probiyotik seçimi için tehlikelidir (Kechagia *et al.* 2013). Mikropların yapışma potansiyeli, hücre yüzeyi agregasyonu ve hidrofobik özellikler ile ilişkilidir. En büyük maya büyümesi için optimum sıcaklık 28-30°C'dir, ancak canlılığı ve metabolik fonksiyonları vücut sıcaklığında (37°C) aktif tutmak için potansiyel bir probiyotik suş gereklidir (Nayak 2011). Mide suyunun salgılanması nedeniyle 2-5 ile 3-5 arasında değişen mide pH'ı çoğu mikrop için öldürücüdür. Maya geniş bir pH aralığında (1-5 pH) yaşayabilir ve birkaç maya türünün asidik ortamlarda yaşayabildiği bildirilmiştir. (Ogunremi *et al.* 2015). Mayalar, bağırsak içeriğinin %0,1'inden daha azını oluşturur. Mayalar; çeşitli pH seviyelerine karşı dirençleri nedeniyle mide ve kolonda bulunur. Optimum pH'ları 4,5 ile 6,5 arasında iken, çoğu 3-8 pH aralığında büyüyebilir ve bazıları pH 1,5'e kadar ek asidik koşullara dayanabilir. Bu, mayaları probiyotik olarak görmek için iyi bir başlangıç noktasıdır, ancak gastrointestinal enzimler, safra tuzları, organik asitler ve sıcaklıktaki değişikliklere karşı da direnç gösterirler (Czerucka *et al.* 2007).

Uzak bağırsak mayalarının ana akımı C. Albicans'a sahiptir, ancak bazı durumlarda Torulopsis glabrate ve Candida tropikalis bağırsaktan çok uzaktır. Gıda alımından sonra, lipid emülsifiye edici bir ajan olan safra, antimikrobiyal etkiye sahip duodenumdan arındırılır. Bu nedenle, bağırsakta yaşamak için safra açıklığına sahip olmak için probiyotikler gereklidir. %0-3'lük safra tuzu, olası probiyotiklerin çeşitliliği için oldukça tehlikelidir, ancak beslendiğinde, insan bağırsağının safra tuzu ileumda %2'ye yükselebilir (Pisani and Kotzekidou 2006). Bir çalışmada, maya suşları safra tuzu konsantrasyonlarını %2'ye kadar tolere etmiştir (Ogunremi *et al.* 2015). Wickerhamomyces hayvanları %0-6 safra tuzlarında yaşıyabilmektedir (García-Hernández *et al.* 2012). Probiyotik LAB'ler için %2 safra tuzunda nadiren sağkalım belirtilmiş olmasına rağmen, Trichosporon cutaneum, C. rugosa ve C. lambik suşları için %2 safra tuzuna açıklık ta belirtilmiştir. Psomas vd. (2003) tarafından gönüllü insan denekler üzerinde yapılan bir çalışmada, maya suşları aspire edilen mide suyunda kabul edilebilir bir mevcudiyet göstermiştir. S. cerevisiae'nin farklı suşları da mide ve bağırsaktaki sahte koşullara karşı yüksek tolerans göstermiştir. Mayalardaki antimikrobiyal aktiviteler, ajite gıdaların çıkıntı ömrünü ve bakımını iyileştirmek için aranan özelliklerdir (Pisani and Kotzekidou 2006). Probiyotik suşun mütevazı bir yararı olması ve bağırsakların patojenler tarafından kolonizasyonunu önlemesi çok önemlidir. Probiyotik potansiyeli açısından incelenen en büyük mayalar, antibakteriyel metabolitleri ekmez veya patojenlere karşı antagonistik aktiviteye sahip değildir. Birlikte agregasyon, probiyotik kültürlerin, bakteriyel patojenler tarafından bağırsağın kolonizasyonunu otomatik olarak durdurması için başka bir eğilim sağlar. Bir çalışmada, maya suşları Escherichia coli, Shigella flexneri, Salmonella paratyphi ve Pseudomonas sp. Bağırsak kolonizasyonunun caydırıcılığı potansiyelini göstermiştir (Ogunremi *et al.* 2015).

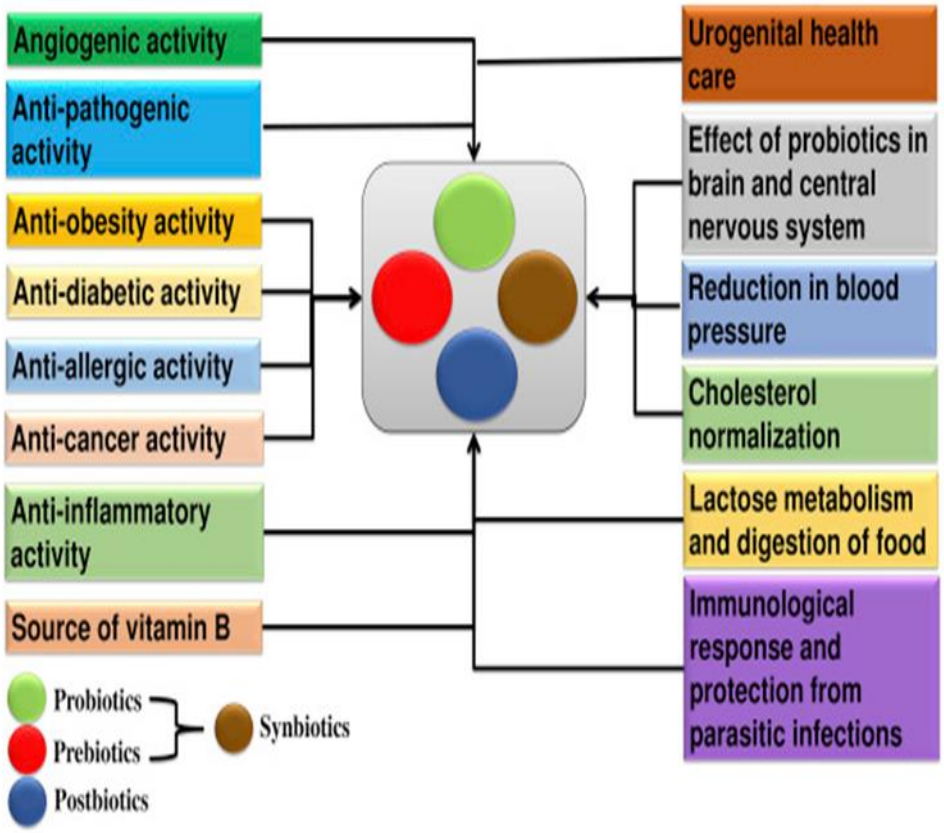
Bu açıklama, bazı patojenik bakterilerin yüzeylerinde hücre duvarlarının dış tabakasındaki mannan ve polisakkaritler nedeniyle mayalar için ikilem olabilecek zorunlu moleküllere sahip olduğunu belirten bir raporla desteklenmektedir. Probiyotikler, diyet antioksidanlarını artırma ve vücuttaki endojen antioksidanları güçlendirme potansiyeli sunan antioksidan özelliklere sahip hücre mekanizmalarına ve biyoaktif karışımlara sahiptir. S. cerevisiae ve D. hansenii'nin hücre süspansiyonlarının antioksidan etkisi tür ve suşa bağlı olarak bildirilmiştir. Mayadaki antioksidan aktivite, metabolitleri ve hücre

bileşenleri, özellikle karotenoidler, glutatyon, organik asitler, belirli karaktersiz proteinler ve hücre duvarı b-glukan tarafından işlenen antioksidan fonksiyonlardan kaynaklanmaktadır (Abbas 2006).

2.3 Probiyotiklerin Sağlığa Etkileri

- **Probiyotiklerin Klinik Önemi ve Olası Uygulamaları**

Bilimsel uygunluk avantajları için probiyotiklerin kullanımı, son çağın henüz keşfetmediği büyüleyici bir çalışma alanıdır. Anti-patojenik, anti-diyabetik, anti-kilo problemleri, anti-inflamatuar, anti-kanserojen, anti-alerjik, vasküler aktiviteler gibi probiyotiklerin bazı özellikleri ve zihin üzerindeki etkileri ve kritik endişeli cihaz (CNS) aşağıda kısaca belirtilmiştir ve ayrıca şekil 2.1'de tanımlanmıştır.



Şekil 2.1 Probiyotik talepleri ve etki biçimleri

2.3.1 Probiyotiklerin Anti-patojenik Aktivitesi

Hastalık önleyici uğraş, geleneksel antibiyotikler gibi değil, bağırsak mikrobiyotasının karmaşık popülasyonunun bozulması veya değiştirilmesinin önlenmesi gerçeğinden dolayı probiyotiklerin maksimum yararlı sonuçlarından benzersizdir. Probiyotiklerin veya probiyotik karışımların anti-patojenik aktivitesi üzerine oldukça az araştırma yapılmıştır (Tejero-Sarinena *et al.* 2013).Probiyotiklerin salmonella, Typhimurium seropozitif ve Clostridium difficile varlığı üzerindeki etkisini in vitro mükemmel bir çalışmada incelemiş olup probiyotiklerin, asetik asitler ve propiyonik, bütirik ve laktik dahil olmak üzere hızlı zincirli yağ asitleri (SCFA'lar) üreterek patojenleri engellediğini varsaymışlardır. SCFA'lar, birçok bakteriyel enzimin görünümünde ve bağırsaktaki denizaşırı bileşiklerin ve kanserojenlerin metabolizmasında önemli olan kolon lümeninde uygun pH'ın korunmasına yardımcı olur (Kareem *et al.* 2014). İslam, çeşitli probiyotikler kullanılarak mikroorganizma, etanol, organik asitler, diasetil, asetaldehit, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve peptitler ile birlikte düzensizlik önleyici bileşiklerin genişlediğini ve peptitlerin şekillendirildiğini önermektedir.

Bu karışımlar arasında, peptitler ve bakteriyosinler, esas olarak, membran potansiyelinin depolarizasyonu ve uzun vadede hücre ölümü ile sonuçlanan hedef hücrelerin kümülatif membran penetrasyonunu merak etmektedir (Simova *et al.* 2009). Benzer şekilde, H_2O_2'nin bu bakteriyel ajanslar yoluyla üretilmesi, sülfidril gruplarının oksidasyonuna neden olur, bu durum da birçok enzimin denatürasyonu ile sonuçlanan membran lipidlerinin oksidasyonu ile sonuçlanır ve buna bağlı olarak membranların patojenik mikroorganizmalara penetrasyonunun kümülatif olması sonucu asetik asitlerin (krem) hücre ölümü gerçekleşir (Kareem *et al.* 2014). Patojenleri doğrudan etkileyen anti-patojen biyoaktif karışımların üretimine ek olarak, probiyotikler ayrıca, hücrelerle birlikte çok sayıda hücrede şekillendirilmiş katyonik antimikrobiyal peptitler olabilen defensinlerin üretimini merak eden, izi ilham vermek veya tetiklemek de dahil olmak üzere konağın anti-patojen koruma izlerini uyarır (Figueroa-González *et al.* 2011). Probiyotiklerin hastalık önleyici hobi olarak kullandığı bir başka mekanizma, patojen ve reseptör bağlama bölgelerinin yanı sıra elde edilebilir vitaminler ve büyüme için karşı koymadır.

2.3.2 Ürogenital Sağlık

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezlerine (CDCP) gönderildiğinde, uluslararası bin milyondan fazla kadın, bakteriyel vajinoz (BV), idrar yolu kontaminasyonu (İYE) ve birçok başka maya enfeksiyonları ile birlikte cinsel yolla bulaşan ürogenital sistem bulaşmalarından muzdariptir (Waigankar and Patel 2011). Normalde BV ile ilgili türler, Ureaplasma urealyticum, Gardnerella vaginalis ve Mycoplasma hominis'i kapsamaktadır (Hanson *et al.* 2016). Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBHler) de uluslararası alanda önemli bir hastalık nedenidir. Bazı sanayileşmiş ülkelerde cinsel yolla bulaşan en yaygın bakteriyel hastalıklar, sırasıyla Chlamydia trachomatis ve Neisseria gonorrhoeae nedeniyle olabilen klamidya ve bel soğukluğudur (Chan *et al.* 2016). Modern dönemin karşılaştığı başlıca sorun, çeşitli tıbbi durumlarla başa çıkmak için gelişmiş kapsüllere rağmen, diğerlerinin yanı sıra hastalığa neden olan mikropların aynı zamanda modern ilaçlara dirençli hale gelmesidir. Bu nedenle, yeni ilaçlar yetiştirmek yerine, günümüzün modern anlayışımız, patojenlere karşı hareket eden patojenik olmayan mikroplar gibi yeni kalıcı diyet takviyeleri yetiştirmek olmalıdır. Garip vajinal bitkiler arasında bir çağrışım olduğu ve idrar yolu kontaminasyonunun (İYE) gelişmiş bir oluşumu olduğu kabul edilmektedir. Lactobacillus türü, Lactobacillus vakası, Lactobacillus Brevis, Lactobacillus vaginalis, Lactobacillus salyarius, Lactobacillus delbrueckii, Lactobacillus reuteri ve Lactobacillus rhamnosus gibi dakika olabilecek mikroorganizmalardan oluşan vajinada kalan yaklaşık 50 tür vardır. Mikrobiyal bileşim içindeki bir dengesizlik, vajinal mikro ortamın sağlığını önemli ölçüde etkiler ve bu durum da kritik bir bakteriyel vajinoz (BV) ve idrar yolu kontaminasyonu vakasına neden olabilir. Bu risk altındaki durumlar, probiyotik takviyesi yoluyla Lactobacillus sp'nin çeşitliliğini tamamlayarak müteşekkir olabilir (Waigankar and Patel 2011).

2.3.3 Probiyotiklerin Anti-diyabetik Aktiviteleri

Güneydoğu Asya için Uluslararası Diyabet Federasyonu'na (IDF) göre, Güneydoğu Asya bölgesinde 78 milyon insan gibi dünya üzerinde 425 milyon insan diyabet hastasıdır (Kerry *et al.* 2018). Ayrıca, alternatif bir tedavi yöntemi bulunamadığı takdirde bu sayının 2045 yılında 629 milyona ulaşması beklenmektedir (Kerry *et al.* 2018). Bu rahatsızlığın

tedavisi, diyabet için kesin bir tedavi olmamasına rağmen, birkaç tıbbi ilacı içermektedir. Bununla birlikte, bimoleküler araştırmacılar ve eczacılar, hastalığın tedavisinde sinbiyotiklerin önemi konusunda tam bir uzmanlığa sahiptir. (Iqbal *et al.* 2014) Büyük 16S rRNA gen dizilimi, ölçülebilir gerçek zamanlı PCR ve floresan in situ hibridizasyon üzerine kurulmuş olup, Larsen *et al.* Tarafından bağırsak mikrobiyota oluşumu ile metabolik hastalıklar ve ayrıca kilo sorunları da dahil olmak üzere diyabet ile arasında bir ilişki olduğu varsayılmıştır (Larsen *et al.* 2010). Bu nedenle, probiyotiklerin kullanımı yoluyla yararlı mikroorganizmaların pazarlanmasının bu hastalığın etkisiz hale getirilmesinde önemli bir işlev üstleneceği tahmin edilmektedir (Larsen *et al.* 2010). Gram-negatif mikroorganizmalar ve Gram-avantajlı kalıcılık, bağırsak mikroçevresine hakim olan spesifik mikroorganizmalardır. Son çalışmalar, kilo problemlerinin, dengede bir azalma ile bağlantılı olarak, yıllar içinde bakteriüride bir artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Le Barz *et al.* 2015).

Ek olarak, tip 2 diyabetli hastalarda, geniş bir mikroorganizma/kekik oranı ile birlikte, büyük ölçüde kısaltılmış vermikot sayısı söz konusu olup, bu durum da plazma glukoz farkındalığı ile pozitif korelasyon göstermektedir. Karşılaştırılabilir bir örnek, tip 1 diyabeti içeren otoimmün hastalıkların gelişiminde rol oynamıştır (Ljungberg *et al.* 2006). Mikrobiyomun içindeki değişiklikler ayrıca, oksidatif basınca karşı kanıt olan ve aynı zamanda sülfatı azaltabilen ve bütirat üreten mikroorganizmanın büyümesini engelleyebilen ilkesiz patojenlerin hızlandırılmış saldırısına neden olur. Probiyotik ve prebiyotik etkileşimler yoluyla, örneğin mideyi inhibe eden polipeptit ve glukagon benzeri peptit-1 gibi bağırsak hormonlarının modüle edilmesinin yardımıyla tip 2 diyabetin yönetilmesi, diğer herhangi bir zorlayıcı yöntemdir. Bu ortamda hormonlar, periferik insülin direncinin veya beta-mobil insülinin sağlanamamasının bir sonucu olarak bozulmaya karşı koyan glukoz homeostazisi ile ilgili bir pozisyon üretmektedir (Grover *et al.* 2012). Şu anda araştırmalar, arabinoksilan ve arabinoksilan oligosakkaritleri içeren ve her iki karbonhidratın da düşük kilo problemleriyle ilişkili olduğu düşünüldüğünde, ilgili metabolik bozukluklar karşısında yetenekli sonuçlar sergileyen yeni biyomateryallerin üretimine yöneliktir.

2.3.4 Probiyotiklerin Anti-obezite Aktivitesi

Sağlığa zararlı olan anormal veya aşırı yağ birikimi (kilo sorunları), canlılık elde edilebilirliği, homeostaz ve ortam sıcaklığının daha fazla manipülasyonu ile, özellikle de enerji tüketimi ve harcamasındaki dengesizlikler ile doğrudan ilişkilidir (Kobyliak *et al.* 2016). Bağırsak mikroorganizmalarının aşırı kilolu farelerden mikropsuz farelere taşınmasının, ağırlık sorunları fenotipini çoğaltabileceği ve gıdadan ilave etkili kuvvet ekstraksiyonu ve lipogenezin uyarılması ile sonuçlanabileceği kanıtlanmıştır. Probiyotikler, mikropları düzenleyen konakçı çevrenin sağlığına katkıda bulunan fizyolojik özelliklere sahiptir. Maksimum durumlarda, sempatik endişeli makinenin uyarılması yoluyla termojenik ve lipolitik yanıtların yardımıyla ağırlık hasarı hafifletilir (Karimi *et al.* 2015).

Probiyotik basınç, Lactobacillus gasseri BNR17, adiponektin ve leptinin birincil temeli olabilen adiposit dokularındaki patlamayı inhibe etme ve dolayısıyla leptin sekresyonunu azaltma yuvalarını göstermiştir (Kang *et al.* 2013). L. casei, Lactobacillus acidophilus ve Bifidobacterium longum ile birlikte diğer probiyotik mikroorganizmaların ayrıca hipokolesterolemik sonuçlara sahip olduğu belirtilmiştir (Karimi *et al.* 2015).

2.3.5 Probiyotiklerin Anti alerjik Aktivitesi

Bağışıklık sorunlarından kaynaklanan alerjik hastalıkların kümülatif olarak ortaya çıkması, küresel olarak ciddi anlamda mali ve sosyal bir yüktür. Duyarlı hastalıkların etiyolojisine katkıda bulunan altta yatan moleküler aygıtın yanı sıra yeni tedavi taktiklerini anlamak, bu hastalıkların takibi ve caydırılması için esastır (Akelma ve Topçu 2016).

Son zamanlardaki araştırmalar ışığında, probiyotiklerin alerjik hastalıkların savunması ve organizasyonundaki yararlı konumu, nedenleri ve caydırıcılığı hakkında bilgi sahibi olmak için daha uygundur. Lactobacillus Plantarum L67 ile birlikte kesin probiyotiklerin

in vitro araştırmaları, konaklarında interlökin-12 ve interferon-beta üretimi ile alerjik reaksiyonla ilişkili sorunları durdurma kapasitesini ortaya çıkarmıştır (Song *et al.* 2016).

Başka bir incelemede, L. Plantarum 06CC2, aşırı duyarlılık endikasyonlarını belirgin şekilde azaltmış ve albümine duyarlı farelerin serumundaki immünoglobulin E, genel immünoglobulin E ve histamin boylarını kısaltmıştır. Sıçan dalak hücrelerinde, L. Plantarum 06CC2'nin, alerjik endikasyonlardan sorumlu olan interferon-y ve interlökin-dört emisyonlarını ciddi şekilde donattığı anlaşılmaktadır (Takeda *et al.* 2014). Daha fazla resim, probiyotiklerin anti-alerjik etkisini ve hareket tarzlarını karşılaştırmada faydalı olabilir.

2.3.6 Probiyotiklerin Anjiyojenik Aktivitesi

Vaskülerizasyon önemli bir olgu olup sarmal tedavi edici sistemin yaralı dokuları yenilemek için kesin hücresel yanıtları tamamlaması için çok önemlidir (Kerry *et al.* 2018). Anjiyojenik yazılım, provokatif hücrelerin istihdamını ve sitokinlerin, matrisi bozundurucu enzimlerin ve kemokinlerin üretimini geliştirmek için önceden mevcut damarlardan çıkan yeni kapların kullanıldığı, bilerek hesaplanmış bir hücre işlemleri dizisini içermektedir. Serbest anjiyogenez, çoğu kanser, diyabetik retinopati ve CD ve UC'den oluşan IBD ile birlikte baskın insan hastalıkları üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir (Folkman 2007, Chen *et al.* 2013).

Patojenik olmayan bir probiyotik maya olan S. Boulardii'nin bağırsak enfeksiyonu ve tahrişine karşı koruma sağladığından bahsedilmiştir. Bununla birlikte, probiyotiklerin bu yararlı sonuçlara aracılık yaptığı moleküler cihazlar belirsizliğini korumaktadır. Anjiyogenez tarzındaki olası probiyotik cihazları, ayrıca provokatif sitokin ana hatlarını değiştirmeyi, pro-inflamatuar şelalelerin aşağı regülasyonu veya kontrol cihazlarının zorlanma açısından hassas bir şekilde tanıtılması, epitelyal bariyer amacının arttırılması, içgüdüsel bir alerjik reaksiyonda indirim, spinal gelen ziyaretçiler ve basınç yanıtı da kapsayabilir.

2.4 Probiyotik Eylemlerin Mekanizmaları

- **Probiyotiklerin Sonuçları Üç Hareket Moduna Ayrılabilir**.

1. Probiyotikler, doğuştan gelen ve satın alınan bağışıklık aygıtını içeren konak savunmasını yönetebilir. Bu çalışma şekli muhtemelen bulaşıcı hastalıkların caydırılması ve düzeltilmesi için ama ayrıca mide-bağırsak bölümlerinin veya yolunun (kronik) enfeksiyonunun tedavisi için çok önemlidir. Ek olarak, bu probiyotik hareket, neoplastik konakçı hücrelerin ortadan kaldırılması için hayati olabilir.
2. Probiyotikler de benzer olmayan, ortak ve/veya patojenik mikroorganizmalar üzerinde hemen sonuç verebilir. Bu kod, birçok durumda bulaşmaların caydırılması ve tedavisi ve içgüdüsel olarak bakteri stabilitesinin iyileştirilmesi için önemlidir.
3. Son olarak, probiyotiklerin sonuçları, toksinler dahil mikrobiyal ürünleri hareket ettiren hareketler, safra tuzları gibi ev sahibi ürünler ve gıda bileşenleri üzerine kurulabilir. Bu tür hareketler ayrıca kirliliği etkisiz hale getirebilir ve bağırsaktaki konakçı ve yemek katkı maddelerinden gelen toksinlerden kurtulabilir. Üç probiyotik formunun tümünde, enfeksiyonun korunmasında ve çoğu kanserin önlenmesinde ve bağırsak mikrobiyotası ve konakçısı arasındaki fizyolojik dengenin stabilize edilmesinde veya yeniden kurulmasında endişe duymak mümkündür. Her ne kadar iyi bilinen, her 3 standardı da gösteren bağımsız bir probiyotik gibi görünmesede, en azından şimdi, caydırıcı bir ilaç veya belirtilen çeşitli rahatsızlıkların tedavisi için bir hacimde olmadığı vurgulanmalıdır. Metabolik konutlara, konuşulan yüzey moleküllerinin türüne ve mikroorganizmanın belirli bir türünün de ortaya çıkabileceği gizlenecek mekanizmalara bağlıdır. Şu anda içinde bulunduğumuz "omikler" nesli, tüm genomların, transkriptomların, proteinlerin ve sekretomların analizine ve değerlendirilmesine izin verdiği için hayati yardımcıları markalaştıracaktır. Tüm bunlar, probiyotiklerin, olmayanlardan sonra benzersiz gerçek probiyotiklerin tanımlanması ve karakterizasyonu ile sonuçlanabilir.

2.4.1 Bağışıklık Modülasyonu

Probiyotikler, metabolitler, mobil duvar bileşenleri ve DNA'dan oluşan ürünler aracılığıyla bağışıklık sistemini etkileyebilir. İmmünomodülatör sonuçlar, ölü probiyotik mikroorganizmalara veya sadece peptidoglikan veya DNA fragmanları dahil olmak üzere probiyotiklerden türetilen bileşenlere rağmen yapılabilir. Probiyotiklerin ürünleri, bir örnek olarak itibar alıcılarıyla donatıldıkları için bunlara hassas olan konak hücreler tarafından belgelenir. Bu nedenle, bu ortamda ana hedef hücreler, bağırsakla ilgili epitelyal ve bağırsak bağışıklık hücreleridir. Probiyotiklerin konakçı (epitelyal) hücrelerle adezyon yoluyla iletişimi ayrıca bağışıklığı modüle eden bir sinyal şelalesine neden olabilir. Alternatif olarak, çözünür faktörlerin deşarjı, bağışıklık hücrelerinde veya sonunda bağışıklık hücrelerine dokunan epitel hücrelerinde basamaklı göstergelerin salınımını tetikleyebilir. Probiyotiklerin konak epitel hücrelerine doğrudan yapışması, birkaç in vitro denemede test edilmiştir. Bununla birlikte, probiyotik ve simbiyont bakterilerin bağırsak epitel hücrelerine yapışması in vivo olarak doğrulanmamıştır. Bunun yerine, bu bakteriler en basit şekilde dış mukus tabakasına yapışır ve onlara saldırır, yine de epitel hücrelerinin kendilerine ulaşmazlar (Matsuo *et al*. 1997). Benzersiz dışlama, lümen bağırsak antijenlerini düşük seviyede, burada mikroorganizmaları alan ve bunları subepitelyal kubbe alanı içindeki dendritik hücrelere (DH'ler) ileten M-hücreleri yoluyla mikroorganizmaların kabulü ve iyileşmesidir. Probiyotikler ve konak hücreler arasındaki ek doğrudan bağlantılar, epitel hücrelerinin (M hücreleri dışında) altına yerleştirilen DH'ler tarafından bakterilerin yutulması yoluyla bağırsak içinde gerçekleşir (Macpherson and Uhr 2004). Bu hücreler ayrıca epiteli bağırsak lümenine yayarak dendritleri ile bağırsak lümeninden antijenleri alma yeteneğine sahiptir.

2.4.2 Diğer Mikroorganizmalar Üzerinde Doğrudan Etkiler

2.4.2.1 Probiyotiklerin Yardımıyla Üretilen Antimikrobiyal Malzemeler

Bakteriyosinler, küçük moleküler ağırlıklı materyaller kullanılarak patojen tekrarının in vitro araştırmalarla test edilmiş inhibisyonudur. Bu listenin en üstünde, kısa zincirli yağ asitleri, örneğin Laktik asit bulunur. Hidrojen peroksit için benzer bir etki bulunmuştur.

Küçük moleküler ağırlıklı (KMA) ve yüksek moleküler ağırlıklı (kesin III) bakteriyosinler de laktobasiller kullanılarak şekillendirilir. KMA, antimikrobiyal peptitlerdir. KMA üç kategoride toplanabilir:

(Sınıf I) lantibiyotikler, nadir amino asitleri barındıran posttranslasyonel bir şekilde modifiye edilmiş peptitler örn. Lantionin,

(Sınıf II) ısıya dayanıklı lantibiyotik olmayanlar ,

(Sınıf III) siklik antimikrobiyal peptitler (Maqueda *et al.* 2008) .

Lactobacillus salivarius stres UCC118 kullanılarak şekillendirilen geniş spektrumlu kesin II bakteriyosin Abp118, fareleri istilacı gıda kaynaklı patojen Listeria monocytogenes ile kontaminasyondan koruma yeteneğine sahiptir. Abp118, savunmanın ana aracısıdır, bu arada kötü Abp118, hayvanları korumakta başarısız olmuştur (Corr *et al.* 2007). Ayrıca, KMA probiyotikleri birkaç antibiyotiği keser. Antibiyotik Retrin (3-hidroksipropionaldehit) üretimi, Lactobacillus reuteri basıncı ATCC55730 tarafından rapor edilmiştir. Reuters geniş spektrumlu bir antibiyotik olup Gram-fantastik ve Gram-negatif bakterilere, ama ayrıca maya, mantar, protozoa ve virüslere karşı çok canlı değildir (Cleusix *et al.* 2008). Son olarak, çok sayıda probiyotik tarafından fazla sentezlenmeleri nedeniyle, ince bir aktivite aralığına sahip peptitler olabilen mikrosinlerden üretilmelidir. Antimikrobiyallerin özel bir özelliği, bakteri akrabaları çemberine uyan proteinlerin (molekül ağırlığı 420 kDa) varlığıdır. Bu proteinler bazen organizasyon III Gram-yüksek kaliteli bakteriler olarak adlandırılır. Bununla birlikte, bu proteinler (bakteriosinler) Gram-fakir bakteriler tarafından çok şekillendirilmiştir. Gram-yüksek kalite ve Gram-zayıf mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkiye sahip bakteriyosinlerin üretimi, çok sayıda Bifidobacterium hattı için kanıtlanabilir (Cheikhyoussef *et al.* 2008). Çözünmüş safra asitleri için, probiyotik mikroorganizmalar, acılık tuzlarının dalları olabilen, zarar görmüş safra asitleri olarak bilinen ekme yeteneğine sahiptir. Zarar görmüş safra asitleri, kalabalık organizma kullanılarak yapılan acılık tuzlarına benzer şekilde daha güçlü antimikrobiyal ilgi göstermektedir. Probiyotiklerin kendilerini bu 'kendi kendine yapılan' metabolitlerden nasıl korudukları

veya safra asitlerine zarar vermeye dirençli olup olmadıkları konusunda açıklığa kavuşturma çalışmaları devam etmektedir.

2.4.2.2 Sınırlı Kaynaklar İçin Rekabet

Demir, konakçı içinde hapsedilen bir malzemenin hayati bir örneğidir.

Ancak hemen hemen tüm mikroorganizmalar için demir, laktobasiller dışında önemli bir bileşen olup artık normal ortamlarında esansiyel demire sahip değillerdir (Weinberg 1997). Bu durum diğer demir bazlı mikroorganizmalara karşı belirleyici bir kazanç olabilir. Bununla birlikte, L. Acidophilus ve L. delbrueckii, hücresel zeminlerinde ferrik hidroksiti bağlayabilir ve bu da onu patojenik mikroorganizmalar için elde edilemez hale getirmektedir (Elli *et al.* 2000). Laktobasillere kayıtsız kalan EcN mikroorganizmaları, bakteriyel mobiliteye taşımak için demir veya ferruz ve açık demir alım sistemlerini şelatlamak için demir ve salgı yapan demir sağlayıcılarına güvenir. Bu madde aynı şekilde patojenik mikroorganizmalar için de olağandır. Yinede, EcN en küçük yedi istisnai demir alım sistemini kodladığı için bu kısıtlı rezerv için çok etkili bir şekilde rekabet edebilir (Grozdanov *et al.* 2004, Große *et al.* 2006)

2.4.2.3 Yapışma Önleyici Etkiler

Probiyotik bakteriler, gezici felsefe yazılarında epitel hücrelere tutunma yeteneğine sahip olduğundan, bu nedenle patojenlere tutunmayı durdurulması için, bu cihazın, probiyotiğin konakçı içindeki etkisi için çok önemli olması iyi ayarlanmıştır. Yapışma önleyici sonuç, eşit reseptör için probiyotikler ve patojenler arasındaki karşıtlıktan veya probiyotikler (çoğaltılmış) müsin üretimi ile girişten kaynaklanabilir (Mack *et al.* 2003) L. Plantarum 299v veya L. Rhamnosus GG ile birlikte yetiştirilirken HT20-MTX hücrelerinde MUC3 müsinin dahil edildiği zaten ifade edilmiştir. MUC3 müsin sonunda enterik patojenik E. Coli stresi E2348/69'un yapışmasını engeller. Patojenik Clostridium, Salmonella ve Escherichia coli'nin domuz bağırsağı mukusuna bağlanması, probiyotik Bifidobacterium lactis Bb12 ve/veya Lactobacillus rhamnosus LGG'nin katılımıyla kısaltılabilir (Collado

*et al.*2007). Yinede, patojenlerin inaktive edilmiş insan mukusuna bağlanmasından kurtarma potansiyeli hem probiyotik izlere hem de patojenlere bağlı gibi görünmektedir. Ayrıca, bazı faydalı probiyotik suşlar, Escherichia coli, L. Monocytogenes ve Salmonella typhimurium'un insan mukusuna uzatılmış bağlarına sahiptir (Collado *et al.* 2007).

Probiyotiklerdeki en göze çarpan yapıştırıcılar, bir işaret peptidinin katılımını, C-terminal hücre duvarı stabilizasyon şemasını (LPXTG) ve varsayılan bir bağ özelliğine sahip çok sayıda tekrar alan adını içeren olağandışı özelliklere sahip olmayan Lactobacillus yüzey proteinleridir (Sanchez *et al.* 2008). Ayrıca, agresif engelleme, yani, yukarıda tanımlandığı gibi probiyotikler ve patojenler kullanılarak benzer reseptörlere karşıtlık, probiyotikler aracılığıyla konuşulan diğer yapışma önleyici tarzlar, gizli proteinler kullanan karbonhidrat reseptörlerinin sefaleti, bir biyofilm oluşturulması, reseptör analoglarının üretimi ve biyofaktörlerin tanıtılması olabilir.

2.4.2.4 Anti-İnvaziv Etkiler

Çok sayıda bağırsak patojeninin tüm patojenitesinin temel özelliği sadece epitelyal hücrelere en etkili şekilde yapışma değil, ayrıca gerçekleştirdikleri saldırılardır. Bu gerçek, probiyotiklerin potansiyel anti-invaziv maddelerine yöneliktir. İnvazyonun nicelleştirilmesi için popüler tahlil, gentamisin güvenlik tahlilidir (Hess *et al.* 2004). Bu hücre kültürü incelemesinde hücre içi ve hücre dışı mikroorganizmalar arasındaki fark hücre dışı bakterileri öldüren gentamisin tarafından yapılır. Çok çeşitli hücre içi bakteriler, epitel hücrelerinin parçalanması ve koloni oluşturan cihazların tanımlanması kullanılarak bakterilerin duyurulmasından sonra sayılır. Probiyotiklerle şekillendirilen tüm antimikrobiyal malzemeler, bu malzemeler doğrudan saldırıyı engellemesede, bunun yerine patojenleri öldürse de, hücre içinde daha düşük bakteri çeşitliliğine yol açar. Bununla birlikte, özellikle bakteriyel konakçı hücrelerin istilasına müdahale edebilecek yetenekli probiyotikler vardır. EcN'nin, S. Typhimurium, Yersinia enterocolitica, Legionella pneumophila, Shigella flexneri ve L. Monocytogenes kullanarak çeşitli bağırsak epitelyal hücre soylarının saldırısını engellediği rapor edilmiştir.İnhibisyon miktarı, alınan EcN mikroorganizmalarının çeşitliliğine bağlıd olup en iyi yaşamla keşfedilir. EcN ve istilacı bakteriler veya epitel hücreleri ile doğrudan temas her zaman

hayati öneme haiz olmamakla beraber sonuç olarak, tanımlanamayan salgılanan bir bileşenin EcN yoluyla saldırı rezervine aracılık ettiği görülmektedir (Altenhoefer *et al.* 2004).

Bazı önemli laktobasillerin gizli elementleri ve Bifidobacterium bifidum basıncı Bb12 de S. Typhimurium tarafından konak epitel hücrelerinin saldırısıyla izinsiz girer (Botes *et al.* 2008). Lactobacillus kefirin birkaç işareti için, anti-protein sonucunu belirleyen faktör, alt kültür ortalamasında çok sıcak olan S-tabaka proteini olarak kabul edilmiştir (Golowczyc *et al.* 2007). Probiyotikler arasında sizi patojenlerin yardımıyla bağırsak epitel hücrelerine bakteriyel bir saldırıdan kurtarma potansiyeli büyüktür. Bu özelliğin in vitro olarak benzer şekilde in vivo uygulanabilir olup olmadığı, daha sonra homozigot mutasyonlara sahip sorumlu genlerin kimliği ve ebeveyn baskısı ile ilgili tutarlı tamamlayıcı izleri olan hayvan deneylerinde doğrulanmalıdır.

2.4.2.5 Genotoksinlere Karşı İnhibitör Aktivite

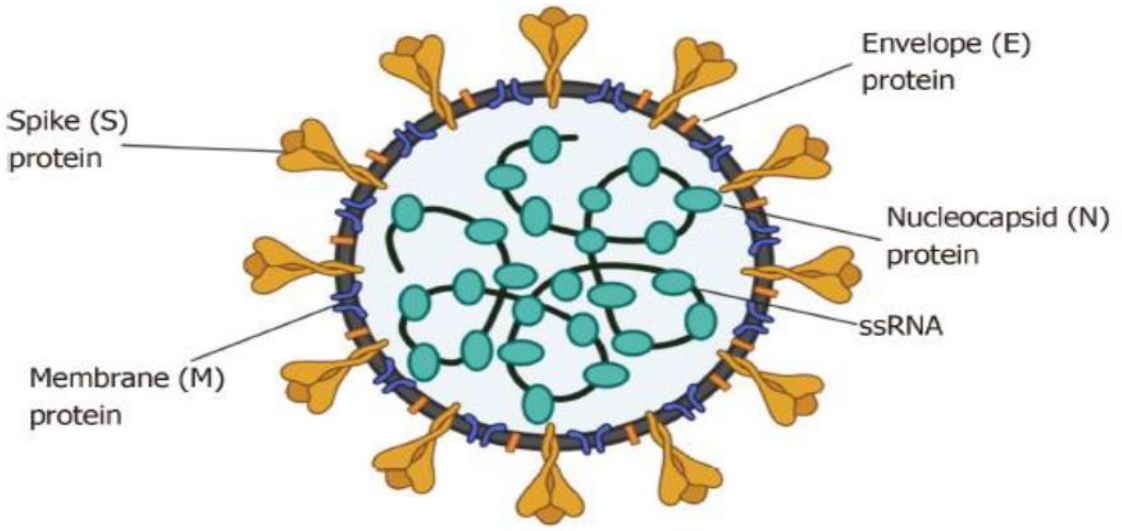
Probiyotiklerin kanser önleyici etkisine dair iddialar vardır. Ancak uygun probiyotik tüketen insanlarda böyle bir güvenliğin olup olmadığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, Clostridium, koliform veya Bacillus sınıfından ve artan sayıda laktobasil ve bifidobakteri gücünden oluşan çürütücü bakterilerin baskılanması da en azından kolorektal kanser geliştirme olasılığını azaltır. IL-10 nakavt farelerden kolon adenokarsinomlarının oluşumu, probiyotik Lactobacillus salyarius ssp Salya ile tedavi edilen farelerde gerçekten azalmıştır (O'Mahony *et al.* 2001). Bağırsakta tekrarlayan sürekli tahrişe müdahale etme yeteneğine sahip probiyotiklerle tedavi, kolon kanserinin durdurulmasındada faydalı olabilir, zira sürekli tahriş bu rahatsızlığın başlangıcını destekler. Enerjik bir anti-inflamatuar probiyotik örneği, epitel hücrelerinde DNA restorasyonu için önemli olan büyük miktarlarda folik asit eken Streptococcus thermophilus suşu TH-4'tür (Van Guelpen *et al.* 2006, Tooley *et al.* 2006). Birkaç laktobasil ve birkaç Bifidobacteria ve EcN dizisi, in vitro yapılarda antimutajenik uğraş göstermektedir. Bu probiyotiklerin metabolik mutajenik materyalleri devre dışı bırakma kapasitesi bu şeylerden sorumlu olabilir. Ek olarak, bazı probiyotiklerin N-nitrozo karışımlarını ve heterosiklik kokulu aminleri bağladığı gösterilmiştir. Bu durum, kansere

neden olan karışımların yüksekliğini azaltabilir ve DNA hasarını azaltabilir (Geier *et al.* 2006). Aynı şekilde, onkojenik veya pürüzsüz kanserojen olarak görünen belirli mikotoksinlerin ve siyanobakteriyel kirliliğin probiyotiklerle ilişkisi, uygun probiyotiklerin katılımıyla bu toksinlerin kısaltılmış genetik mutasyonlarıyla ilgilidir. Probiyotiklere yönelik ek bir anti-tümör ilgi yöntemi, bunların tümör dokularının immün yanıtını artırma yetenekleridir. Bu daha arzu edilen bağışıklık yanıtı, modüle edici sitokin üretimi ve T-mobil amacı kullanılarak tamamlanır (Hirayama and Rafter 2000). Tümör hücreleriyle aşılanmış farelerin in vitro tümör hücresi proliferasyonunu azaltmak ve hayatta kalma ücretini artırmak, L. Acidophilus SNUL, L. Casei YIT9092 ve B. Longum HY8001'in sitoplazmik bölümünün yönetimi nedeniyle zaten genişletilmiş mobil immün reaksiyona bağlı olmuştur (Lee *et al.* 2004). Mobil bölümlerin antikanser varlıklarının ek bir göstergesi, Lactobacillus türlerinin peptidoglikanıyla yapılan bir çalışmadır. Bu gözlemde, peptidoglikan, kümülatif apoptoz yoluyla BALB/C farelerinin kolonundan kaynaklanan doza bağlı bir şekilde CT26 tümör hücrelerinin patlamasını kısalttığı görülmüştür (Sun *et al.* 2005). Lactobacillus reuteri ATCC PTA 6475, tümör nekrozu bileşeniyle tetiklenen miyeloid lösemi kaynaklı hücrelerde apoptozu başlatan sorunları gizler. Bu, IkBa proliferasyonunu inhibe etmekten ve beklenen MAPK sinyalleşmesini geliştirmekten oluşmaktadır (Chandra *et al.* 2008).

2.5 COVİD-19

Aralık 2019'da, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da kimliği belirsiz bir pnömoni salgını meydana gelmiştir. Salgın pnömoni vakaları Huanan Deniz Ürünleri Toptan Satış Pazarı ile ilişkilendirilmiştir. İnsan havayolu epitel hücrelerinde solunum örneklerinin bağışıklanması, Vero E6 ve Huh7 hücre suşu, genom analizinin SARS-CoV'ye bağlı orijinal bir koronavirüs olarak sunduğu ve bu nedenle aşırı akut solunum durumu koronavirüsü 2 (SARS) -CoV-2 olarak adlandırılan yepyeni bir solunum virüsünü izole etmiştir. SARS-CoV-2, Sarbecovirus alt tipine uyan bir beta-koronavirüstür. SARS-CoV-2'nin dünya çapında ortaya çıkması ve koronavirüs hastalığından (COVİD-19) kaynaklanan ölüm yığınları, Dünya Sağlık Örgütü'nün 12 Mart 2020'de küresel bir salgın olduğunu iddia etmesine neden olmuştur. Hal böyle olunca sektör, yaşam tarzı eksikliği, insani ve finansal yansımalar, yoksulluğun artması gibi söylemlerle bu salgında ağır bir

darbe almıştır. Bu değerlendirmede, epidemiyoloji, serolojik ve moleküler teşhis, SARS-CoV-2'nin başlangıcı, insan hücrelerini kontamine etme potansiyeli ve koruma sorunları ile ilgili istatistikler sunulmaktadır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Koronavirüsün yapısal özelliklerinin şematik diyagramı (Galanopoulos *et al.* 2020)

Ardından, COVİD-19 ile mücadele için elde edilebilecek tedavilerin, aşıların geliştirilmesinin, yanlış aklın salgınla baş edeilmesinde ve virüsün yayılmasını kısıtlamadaki konumunun, COVİD-19'un yaşam tarzımız üzerindeki etkisinin yaygın olduğunun farkındayız ve olası bir 2. dalga için hazırlanıyoruz.

2.5.1 SARS-CoV-2'nin Kökeni

Bu arada, yepyeni koronavirüs SARS-CoV-2'nin ortaya çıkışı bilim insanları tarafından tartışıldı (Grifoni *et al.* 2020), ve SARS-CoV-2'nin laboratuvar manipülasyonundan yapıldığı iddia edildi. Eldeki genetik bilgilerin artık bu hipoteze yardımcı olmamakla beraber SARS-CoV-2'nin daha önce kabul edilen bir virüsün omurgasından türetilmediğini göstermektedir (Almazán *et al.* 2014).

Genom değerlendirmesi ve önceden tanınan koronavirüs genomlarıyla karşıt oluşu, SARS-CoV-2'nin onu diğer koronavirüslerden ayıran belirli işlevler sağladığı anlamına

gelmektedir: anjiyotensin değiştiren reseptör 2 (ACE2) için üstün empati ve S1/S2 artışında çok bazlı bir bölünme kontaminasyonu ve konakçı alanı kontrol eden bağlantılar (Grifoni *et al.* 2020). SARS-CoV-2, SARS benzeri yarasa koronavirüslerine çok benzerlik göstermekle beraber (Wu *et al.* 2020) yarasalar hazne konakçısı olabilir. RaGT13, SARS-CoV-2 ve SARS benzeri koronavirüsler arasındaki ACE2 empatisindeki varyasyonları açıklayabilecek reseptör bağlama alanında (RBD) birkaç varyasyonla SARS-CoV-2'den yaklaşık %96 oranında ayırt edilemez. SARS-CoV-2'nin çok tabanlı bölünme yapısı, tıpkı SARS-CoV-2 gibi beta-pangolin koronavirüsünde güncel değildir. Ayrıca, Spike (S) proteininin RBD koleksiyonu, bunun olağan bir evrimsel sistemden çıktığını öne sürmektedir (Grifoni *et al.* 2020). SARS-CoV-2'nin en son paylaşılan atasına ilişkin tahminler, yaygın olarak Kasım 2019'un sonu ile Aralık 2019'un başına kadar uzanmakta olup ilk belirgin örneklerle tutarlıdır (Wu *et al.* 2020). Böylece, zoonotik bir olaydan sonra ve multibazik furin bölünme bölgesinden çıkmadan önce gözlemlenmemiş insanlar tarafından gerçekleştirilen bir yayım olmuştur (Grifoni *et al.* 2020)

2.5.2 Epidemiyoloji

2.5.2.1 Hastalık Sunumu

SARS-CoV-2 kontaminasyonuna sahip hastalar ayrıca, popülasyonun asemptomatik varlığının ekstrem bir yardımı ile hafiften aşırıya ulaşan belirtiler gösterebilir. Tipik olarak belirtilen maksimum semptomlar, ateş (%83), öksürük (% 82) ve nefes alamama (%31) şeklindedir (Wang *et al.* 2020). Pnömonili hastalarda göğüs röntgeni tipik olarak birden fazla makülopap ve zemin camı opasiteleri göstermektedir (Zhu *et al.* 2020). Örneğin hastalık, ishal ve karın ağrısı gibi gastrointestinal belirtiler, COVİD-19 hastalarının %2 ila 10'unda gözlemlenmiş olup (Chen *et al.* 2020), hastaların %10'unda ishal ve mide bulantısı, ateş ve solunum belirtilerinin iyileşmesine yol açar. COVİD-19 hastaları tipik olarak azalmış lenfosit ve eozinofil toplamları, düşük ortalama hemoglobin değerlerinin yanı sıra WBC'de artışlar, nötrofil sayısı ve CRP, LDH, AST ve ALT serum aşamaları sergiler (Lippi and Plebani 2020). Ayrıca, ön CRP serum seviyelerinin, yoğun COVİD-19 bulaşmasının büyümesinin bağımsız bir tahmincisi olduğu söylenmiştir (Bhargava*et al.* 2020, Wang *et al.* 2020). Korona virüs kontaminasyonunun asıl amacı

akciğer olsada, yapılarda ACE-2 reseptörlerinin büyük ölçüde taşınması (Hamming *et al.* 2004) ayrıca dolaşım, böbrek, gastrointestinal, karaciğer, birincil endişe sistemi ve dikkatle yönetilmesi gereken göz hasarı ile sonuçlanabilir (Renu *et al.* 2020). Kardiyovasküler cihaz düzenli olarak etkilenir, miyokardit, miyokard yaralanması, akut miyokard enfarktüsü, koroner kalp yetmezliği, aritmiler, venöz tromboembolik durumlar ve aşırı hassasiyette kardiyak troponin takibi faydalı olabilir (Long *et al.* 2020). ARDS'li hastalar da 'sitokin tayfunu' olarak bilinen bir nedenle hızla kötüleşebilir ve birden fazla organ yetmezliğinden ölebilir (Wang *et al.* 2020). ARDS'li hastalar da 'sitokin tayfunu' olarak bilinen bir nedenle hızla kötüleşebilir ve birden fazla organ yetmezliğinden ölebilir (Wang *et al.* 2020). Gerçektende, aşırı COVİD-19 vakalarında sekonder lenfositopeni durumu, yükseltilmiş interlökin (IL)-2, IL-7 ile markalı, granülosit koloni uyarıcı bileşen, interferon protein 10, monosit kemotaksi proteini 1, Makrofaj inflamatuar protein 1-α ve tümör nekroz yönü-α gibi bir hücresel profil tanımlanmıştır, (Zhu *et al.* 2020). Ek olarak, genişlemiş ferritin ve interlökin-6 katmanları, virüsten kaynaklanan ılımlı olmayan enfeksiyonun tahmini olup muhtemelen bu enfeksiyon nedeniyle ortadan kalkar (Ruan *et al.* 2020). Bu gösterge üzerine kurulu bir şekilde, tocilizumab (IL-6 reseptör blokajı), akciğerlerdeki enfeksiyonu azaltmak için COVİD-19 pnömonisi ve uzatılmış serum IL-6'sı olan hastalara çalıştırılır. Yüksek D-dimer seviyeleri, COVİD-19'un sertliği ile bağlantılıdır. Düz COVİD-19'lu kişiler, yoksun olanlardan önemli ölçüde daha yüksek D-dimer değerlerine sahiptir (ağırlıklı değişim 97 mg/L; %95 GA: 2.47-üç. 46 mg/L)**.**

Yükseltilmiş D-dimer yükseklikleri, ek olarak antikoagülan tedaviye ihtiyaç duyabilecek aşırı COVİD-19 hastalarında yaygın koagülopati riskini yansıtabilir (Lippi and Plebani 2020). İtalyan Tıp Ajansı (AIFA) şu anda enoksaparinin tromboembolizme bağlı komplikasyonları durdurmak için COVİD-19 hastalarına deri altından uygulandığı bir bilimsel deneyi (INHIXACOVİD19 çalışması) akredite etmiştir. Heparin ayrıca antiviral etkiye sahiptir. Koronavirüs bulaşması da dahil olmak üzere viral enfeksiyonları durdurma yeteneği ile tanınır. Heparin, kuşkusuz memelilerin hücresel yüzeylerinde gözlemlenen ve koronavirüslerin hücrelere girmek için kullandığı heparin sülfatın şekline benzer bir şekle sahiptir (Vicenzi *et al.* 2004, Lang *et al.* 2011). Heparinin katılımında, protein S'nin heparin sülfat ile iletişimi tıkanabilir ve böylece hücresel kabul durdurulabilir. Ayrıca heparin, virüs enfeksiyonunda endişelenen proteazları da inhibe

edebilir (Belen-Apak and Sarialioglu 2020). Elbette, SARS-CoV-2'ye giriş, S2'nin mobil membrana dahil edilmesi yoluyla gözlemlenen S1-S2 alt birimlerinin bölünmesini gerektirir. Sonuncusu, katepsin, hücresel yüzey serin proteaz/proteaz (TMPRSS), tripsin, furin ve heparin yoluyla engellenebilen Xa elementi ile birlikte konak proteazlarının hareketini gerektirir. Gençlerde COVİD-19 hastalığının rotası, nedenleri henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olduğundan, yetişkinlerde anlaşıldığına benzer şekilde tipik olarak asemptomatik veya hafiftir. Ancak, çocuklar arasında aşırı ve ölümcül durumlar ortaya çıkmıştır. Lökosit dizininde öngörülemeyen değişim sunan güncel bir meta-analizde belirtildiği gibi, gençlerdeki klinik laboratuvar kayıtları yetişkinlerdekilere göre oldukça benzersizdir (Henry *et al.* 2020). Bununla birlikte, ciddi şekilde hastalıktan etkilenen gençlerde CRP, prokalsitonin ve LDH derecelerinde ek olarak yükselmeler gözlenmiştir. Büyüleyici bir şekilde, kreatin kinaz-MB, hastaların 3'ünde artmış ve bu sonuç, son zamanlarda belirtildiği gibi, COVİD-19'lu pediatrik hastalarda kardiyak katılım şüphesinin artmasına neden olmuştur (Sanna *et al.* 2020).

2.5.2.2 SARS-COV-2 Bulaşması

Farklı solunum yolu virüslerinde olduğu gibi, SARS-CoV-2'nin bulaşması, özellikle solunum yoluyla aşırı etkili bir kontaminasyonla gerçekleşir. Damlacık iletimi, teşhis edilen en önemli yoldur, ancak aerosoller diğer bazı önemli yolları da temsil edebilir (Han *et al.* 2020, Leung *et al.* 2020). SARS-CoV'ye benzer şekilde, fekal-oral yön, virüsün yayılımının başka bir yolu olabilir. COVİD-19 pnömonisi olan bir hastanın dışkısında SARS-CoV-2 RNA'sı fark edilmiştir (Holshue *et al.* 2020). Bu nedenle atık suların SARS-CoV-2'nin bulaşmasında da bir işlevi olabilir. Bunun ışığında, virüsü koruyabilen ve devre dışı bırakabilen biyo-sorbentleri içeren teknik çözüm düşünülmelidir. SARS-CoV-2, enfekte bireylerin tükürüğünde de fark edilmiştir (To *et al.* 2020). Bu sonuç, tükürük bezlerinin kanallarını kaplayan epitel hücrelerinde ACE2 reseptörlerinin varlığına bağlanabilir. Bazı çalışmalarda, etkilenen bir kişinin idrarı SARS-CoV-2 viral RNA için incelenmiştir. Bu çalışmalar arasında, RNA pozitifliğinin havuzlanmış maliyeti yaklaşık %5 ila 6 arasında değişiklik göstermiştir. Bununla birlikte, idrar örneklerinde virüs atılımının yanı sıra idrardaki enfeksiyon uzunluğuna karar verilmesi gerekmektedir (Chan *et al.* 2021). SARS-CoV-2 RNA'sı, COVİD-19 virüsü taşıyan kişilerin barınma

yerlerindeki kapı kolları ve cep telefonlarının yüzeyleri gibi canlı olmayan yüzeylerde fark edilmelidir. Böylece enfekte yüzeylere dokunan kişiler, gözlerine, ağzına veya burun deliğine dokunmaları halinde bulaşlı olarak ortaya çıkabilmektedir (Han *et al.* 2020). SARS-CoV-2'nin dikey bulaşmasından söz etmek gerekirse; doğrulanmış dokuz COVİD-19 hamile kadın dizisi, anneden yürümeye başlayan çocuğa bulaşma göstermemiştir. Ayrıca anne sütünde SARS-CoV-2 fark edilmemesi, virüsün emzirme yoluyla bulaşmadığının göstergesidir (Chan *et al.* 2021). Fakat, COVİD-19 ile enfekte olmuş bir anne için içgüdüsel olarak SARS-CoV-2'ye karşı artan IgM'li yeni bir çocuk son zamanlarda dile getirilmiştir. IgM antikorları, başladıktan 2 saat sonra IgG antikoru ile tespit edilmiştir. Il-6 ve IL-10, 2 saatten 16 güne kadar ardışık nazofaringeal bulaşlarda yürütülen polimeraz zincir tepkisi (PCR) genellikle negatif olsa bile, çok çoğalmıştı. IgM'nin plasentayı hareket ettiremediği ve fetüse geçemediği göz önüne alındığında, amniyotik sıvının SARS-CoV-2 RNA için doğrulanmamasına rağmen yürümeye başlayan çocuğun uteroda hastalandığı varsayılabilir (Dong *et al.* 2020).Son olarak gözler, SARS-CoV-2 bulaşının tanısı olabilir. SARS-CoV-2 RNA, semptomların başlamasından 3 gün sonra ve nazofaringeal swabın PCR kullanılarak zayıf bir şekilde test edilmesinden 27 gün sonra COVİD-19'lu etkilenen bir kişinin görsel swablarında fark edilmiştir. Büyüleyici bir şekilde, virüsler bir göz sürüntüsünden alınmış ve Vero E6 hücrelerine transfekte edilmiştir, bu sonuç ta göz salgılarının bulaşıcı olabileceğini göstermektedir (Colavita *et al.* 2020). Kesin kayıtlar olmamasına rağmen, COVİD-19'u gösterdiği veya gösterdiği varsayılan hastalara test yapılırken gözlük takılmalıdır (Lu *et al.* 2020) .

2.5.2.3 SARS-CoV-2 Kuluçka Dönemi

SARS-CoV-2 kontaminasyonunun gelişme uzunluğunun belirlenmesi, izolasyon periyodunun belirlenmesi, bulaşmanın kabulü ve etkileşim çiziminin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından hayati önem taşımaktadır. Weibull teslimatı üzerine kurulu bir şekilde, medyan kuluçka süresinin (% 95 program dil süresi (CI): (5.6–7.7), 2,1–11,1 gün aralığında (2,5–97,5 yüzdelik dilim) 6,4 gün olması beklenmektedir (Backer *et al.* 2020) Benzer yaklaşımlar, Lauer *et al.* (2020) aracılığıyla gözlemlendiği haliyle diğer araştırmacılar aracılığıyla tamamlanmıştır. Medyan geliştirme süresinin 5.1 gün (%95

GA, 4.Beş-5.Sekiz gün) ve %97 olarak değiştiği öngörülmüştür. Enfekte bireylerin %5'i, kontaminasyonun 5. günü (GA, sekiz.2-15.6 gün) içinde belirti ve semptomları genişletebilir. Bu nedenle, sağlık yönetimi aracılığıyla isteğe bağlı 14 günlük canlı bakım süresi savunulabilir (House 2020). Olumlu durumlarda daha uzun izleme gerekebilir. Her 10.000 vakadan 101 tanesinin (%99, 482) 14 günlük canlı gözetim veya izolasyondan sonra endikasyonları ek olarak uzatılabileceği tahmin edilmektedir (Lauer *et al.* 2020)

- **Viral Testler**

1. Ters gerçek zamanlı PCR testleri.
2. SARS-CoV-2'nin tespiti için akış testi ile CRISPR-Cas12 tabanlı yanal hareket
3. Solunum örneklerinde viral yük

2.5.3 Koronavirüs ve Antikorlar

Antikorlar, enfeksiyonlara karşı bağışıklık tepkisinin en önemli bileşenlerinden biri olup varlıklarını ve işlevselliklerini saptamak için çok sayıda immünokimyasal test olduğundan ölçümleri nispeten basittir. Ayrıca viral antijenlere karşı antikorları ölçen serolojik testler de ikincil tanı yöntemleri olarak kullanılabilir. Mount Sinai'deki (ABD) Icahn Tıp Okulu'ndan araştırmacılar tarafından yapılan bir araştırma, bu virüsle enfekte hastalarda SARS-CoV-2'nin S proteinine karşı emilen IgG, IgM ve IgA antikorlarının üretildiğini göstermiştir. Ek olarak, söz konusu antikorlar semptomların ortaya çıkmasından üç gün sonra tespit edilebilir. Bu sonuçlar, halka açık bir bilimsel veri deposunda saklanmış olup halen bilim topluluğu tarafından gözden geçirilmeyi beklemektedir (Amanat *et al.* 2020).

The Lancet Dergisi tarafından yayınlanan bir başka çalışmada araştırmacılar, virüsün S ve NP proteinlerine karşı antikor yanıtı Spesifik IgG ve IgM'yi ölçme görevini üstlenmişlerdir. Çalışmaya katılan hastaların büyük çoğunluğunda semptomların başlamasından 10 gün sonra ölçülebilir antikorlar oluşmuştur. Çalışma, semptomların başlamasından 14 gün sonra, hastaların %94'ünün NP proteinine karşı IgG antikorlarına

ve %88'inin benzer proteine karşı IgM antikorlarına sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca hastaların %100'ünde protein S'ye karşı IgG antikorları ve bu proteine karşı %94'ünde IgM antikorları oluşmuştur. Araştırmacılar, antikorların yüksekliği ile hastalığın şiddeti arasındaki olası bir ilişkiyi araştırmak için eğitilmiş olsa da hiçbir ilişki ortaya çıkmamıştır. Öte yandan, diyabet ve hipertansiyon gibi kronik hastalıkları olan hastalarda, bu kronik durumları olmayan hastalara kıyasla protein S'ye karşı daha düşük IgG antikor seviyeleri oluşmuştur. Bu değişiklik istatistiksel olarak önemli olmasa da ($p = 0.15$) araştırmacılar, kronik hastalıkların virüse karşı "zayıf" bir antikor yanıtına katkıda bulunup bulunmadığını belirlemek için bu hastalarda antikor yanıtını daha fazla araştırmanın çok önemli olduğunu belirtmektedirler. Antikorların virüs enfeksiyonlarına karşı işlevselliğini ölçmenin yollarından biri nötralizasyon deneyleridir. Aynı çalışmada, anti-NP ($R2=0.99$) ve anti-S ($R2=0.96$) IgG antikorlarının düzeyi ile virüs nötralizasyon düzeyi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. IgM antikorları, anti-NP ($R2 = 0.88$) ve anti-S ($R2 = 0.87$) virüsün nötralizasyon seviyesi ile korelasyon gösterdiği de gözlenmiştir. Bu çalışmada araştırılan bir diğer husus, tükürük örneklerinde bulunan virüs miktarı ve bunların hastalığın ciddiyeti ile olası korelasyonu olmuştur. Araştırmacılar, maksimum viral yükün hastaların yaşı ile ilişkili olmasına rağmen ($p = 0.02$), başlangıçtaki viral ağırlık ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki olmadığını bulmuşlardır. Araştırmacılar, hastaların üçte birinde, 10 ila 14. günlerde antikorların varlığına rağmen, semptomların başlamasından 20 gün sonrasına kadar tükürük örneklerinde virüs RNA'sı tespit edildiğini belirtmektedirler.

Ancak çalışmada, hasta numunelerindeki virüs seviyeleri ile virüse karşı üretilen antikor seviyeleri arasındaki olası ilişki araştırılmamıştır. Bunların sadece başlangıç çalışmaları olduğu ve burada bahsedilen gözlemlerin derinleştirilmesi, analiz edilen örnek sayısının arttırılması ve hastalar hakkında daha fazla bilgi toplanması gerektiği belirtilmelidir. Asemptomatik hastalarda antikorların ve viral yüklerin yanıtını araştırmak, antikorların semptomların gelişimi üzerinde herhangi bir etkisinin olup olmadığının yanı sıra, özellikle mukozadaki antikorların hastalığın bulaşması üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığının araştırılması çok önemlidir. Son olarak, burada bahsedilen serolojik testlerin geliştirilmesinin, bir aşının nihai geliştirilmesi ve koruyucu kapasitesinin değerlendirilmesi için çok önemli bir adım olduğu belirtilmelidir (Callaway 2020)

2.5.4 COVİD-19 ve Laboratuvar Tıbbı

COVİD-19 salgını, sağlık yapılarını duyulmamış bir şekilde baskı altına almış ve son zamanlarda bulaşın yayılmasının ele alınmasında laboratuvar ilaçlarının kritik konumu bir kez daha vurgulanmıştır. Dünyanın hemen her yerinde, ülkelerin ve mağdurların belirli ihtiyaçlarını karşılamak için COVİD laboratuvar ağları kurulmuştur. Laboratuvar ilaçları, tarihsel olarak, bilimsel seçimlerin %70'ini destekleyen seçim yapma yönteminin önemli bir parçası olmuştur (Forsman 1996) COVİD-19 teknolojisinde ve etkilenen kişinin kabulü, ayrılması ve/veya taburcu edilmesinden oluşan seçenekler temel olarak etkiler laboratuvarı çalışmalarına dayandığından bu etki gelişmiş olabilir (Dietzen 2020).

COVİD-19 salgını, kısa bir süre içinde solunum yardımı tedavisine ihtiyaç duyan çok sayıda hastayla başa çıkmaya hazır olmayan sağlık yapılarının zayıf noktalarını ortaya çıkarmıştır. Bu durum, acil olmayan tüm bilimsel stratejileri önlemek ve ilçeleri kapsamlı bakım ünitelerine veya alt yoğun bakım ünitelerine kaydırmak için sağlık kuruluşlarını istem dışı bırakmıştır. Öte yandan, salgın, tıbbi ağın bu yeni patojene karşı mücadele etmek için yerleşik çalışanların kaydolmasını hızlandırmıştır. Tanımlanamayan pnömoninin ilk belirgin vakalarının yetersiz olduğu günlerde, virüs uzaktan kontrol edilmiş, sıralanmış, teşhis edilmiş ve kalıtsal olarak karakterize edilmiştir. SARS-CoV ve SARS benzeri yarasa koronavirüsleri ile evrimsel ilişkisi nedeniyle SARS-CoV-2 olarak adlandırılmıştır. Genetik eğilimlerine dayalı olarak moleküler ve serolojik incelemeler gelişmiş olup alışılmış tanılara eklenmiştir.

2.6 Probiyotikler ve COVİD-19 Hastalarının Tedavisi

2.6.1 Antibiyotikle İlişkili Komplikasyonlar İçin Probiyotiklerin Olası Kullanımı

Probiyotikler, 50 yıldan fazla bir süredir yaygın hastalıkların tedavisi, oniki parmak bağırsağı hastalıklarının şiddetli tedavisi, kalıcı gastrointestinal hastalıklar ve çoğu kanserin çaresi olarak tartışılmaktadır. Probiyotikler yalnızca doğal olarak savunma amaçlı mikrofloranın bozulduğu koşullarda bulunur (Sniffen *et al.* 2018, Vivarelli *et al.*

2019). Probiyotikler, patojen bağlama, bariyer güçlendirme, beslenme etkileri, toksin yıkımı veya bağışıklık yasası ile müdahale ile birlikte benzersiz veya daha çeşitli hareket cihazlarına sahip olabilen canlı mikroplar (mikroorganizmalar veya maya) olarak tanımlanır (Czerucka and Rampal 2019). Çok sayıda probiyotik, AAD ve CDI'yi önlemek için kanıta dayalı etkinliğe sahipken, COVİD-19 hastalarının tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterli yayın olmamıştır. Birkaç araştırmacı, COVİD-19 hastalarında öncelikle seçilmiş bir probiyotiğin bağışıklık reaksiyonunu kontrol etme potansiyeline dayalı olarak (belki bir "sitokin kasırgasını" yatıştırmak için), veya influenza ve ventilatörle ilişkili pnömoniden oluşan diğer solunum bulaşma biçimlerini durdurmak ve AAD ve CDI'yi durdurmak için probiyotik kullanımını önermiştir (Bottari *et al.* 2021). Sonuç olarak çalışmamızda, AAD ve CDI için etkili olan belirli probiyotiklerin COVİD-19 hastalarını tedavi edebileceğini ve bu hastalarda büyük ölçüde antibiyotik kullanımının sonuçlarını durdurabileceğini önerilmektedir.

2.6.2 Antibiyotik İlişkili İshal İçin Probiyotikler

Hastanede yatan COVİD-19 hastalarının %95'e kadarı ikincil bakteriyel bulaşmalardan kurtarmak için ampirik antibiyotikler aldığından, sonuç olarak bu hastalarda ishalin hızlandığı tahmin edilmektedir (Rawson *et al.* 2020). Snevin *et al.,* Her tür için en küçük randomize kontrollü denemelerle 29 en büyük, olağandışı olmayan probiyotik türün 249 randomize yönetimli vakasını gözden geçirmiş olup doğru probiyotik seçimi, bozukluk özgüllüğü ve büyük suşun düşünülmesi için kılavuzlar hazırlamıştır (Sniffen *et al.* 2018). Probiyotiklerin etkinliği için güçlü bir gösterge, önemsiz etkileri olan denemelere kıyasla çok büyük etkililiğe sahip en az randomize kontrollü çalışmalardan oluşan bir topluluk varken, Saccharomyces boulardii CNCM I-745 "Florastor", 3 Lactobacilli suşu (L. Acidophilus CL1285, L. Casei LBC80R, L. Rhamnosus CLR2, "Bio-K+") ve L. Casei DN114001 "Actimel" kombinasyonundan oluşan 3 probiyotiğin Aİİ'nin caydırıcılığına dair sağlam bir kanıtı olduğu gözlemlenmiştir. Çapraz duruşmaların etkileri üzerinde düşünmek için bir meta-analiz kullanmak, COVİD-19 hastalarında gerçek olabilecek ekstra probiyotikleri bulma gücünü ve yeteneğini artırabilir. Çok sayıda meta-analizden ve veri tabanından elde edilen bilgilerin bir güncellemesi, 5 tek stresli probiyotik ve 4

türünün tek örneği çoklu stres probiyotik karışımını keşfetmiş olup, Aİİ'yi önemli ölçüde inhibe etmiştir (Szajewska and Kołodziej 2015, Kullar *et al.* 2021).

2.6.3 Clostridioides Difficile Enfeksiyonları İçin Probiyotikler (CDE)

ASP'lere ek olarak, hastanede yatan hastaları CDE'den korumak için probiyotiklerin ekstra kullanımı dikkate alınmıştır (Kullar *et al.* 2021). CDE'nin önlenmesine yönelik randomize kontrollü çalışmaların gözden geçirilmesi, sayısız probiyotik eser formunun etkili olduğunu göstermiş olsa da endikasyon hafif derecede savunmasız olarak derecelendirilmiştir. CDE'nin nadir bir yan ürün olduğu, bu çalışmalar AAİ'nin caydırıcılığı için probiyotiklerin etkinliğine karar vermeyi amaçlamıştır. İstatistiksel enerji eksikliğinin üstesinden gelmek için gerekli yaklaşım, bir meta-analiz uygulamaktır.

23 vakadan alınan ortak kayıtların bir meta değerlendirmesi, CDE'nin öncelikli olarak önlenmesi için S. Boulardii CNCM I-745, L. Casei DN114001, L. Acidophilus CL1285, L. LBC80R ve L. Rhamnosus CLR2 ve ikili agrega L. Acidophilus ve Bifidobacterium bifidum'un basıncı olmak üzere 4 probiyotiğin etkili olduğunu keşfetmiştir (McFarland 2015). 2020 Amerikan Gastroenteroloji Derneği'nin CDE caydırıcılığına ilişkin yönergeleri, probiyotik stres özgüllüğünün derecesini kavramakta olup şu anda CDE'nin birincil caydırıcılığı için S. Of L. Acidophilus CL1285, L. Casei LBC80R ve L. Rhamnosus CLR2" Bio- K+" (toplam olarak üç randomize kontrollü çalışmaya dayalı) ve iki L. Acidophilus, Bifidobacterium bifidum ve Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus (Streptococcus salyarius subsp. Thermophilus olsun veya olmasın) olmak üzere en kullanışlı dört probiyotik önermektedir. "Bio-K"da (Lactoicaseibacillius rhamnosus CLR2) bulunan 0.33 stresin, üç deneyin yayınlanmasından sonra fark edildiği, ancak probiyotik agrega içinde basıncın sürekli olarak mevcut olduğu belirtilmelidir (Auclair *et al.* 2015). RCT prosedürlerinde artık dikkate alınmayan unsurlar da etkililiği etkileyebileceğinden, RCT'lerde bulunan etkinlik gerçekçi senaryolara çevrilmeyecektir. Yepyeni bir sistemin verimli bir şekilde uygulanması veya çalışanların kendi inançları veya etkisizlik algısı, itaat veya diğer sağlık uygulamaları da bir sağlık kuruluşunda probiyotiklerin verimliliğine müdahale edebilir. Yepyeni bir probiyotik yönetiminden önce ve sonra sanatoryum-dev CDE değerlerine benzeyen çok sayıda yarı deneysel eğitim

yapılmıştır. Tipik olarak, tüm tehlike altındaki hastalara (yani yeni antibiyotik alan yatan hastalar) yeni probiyotik stres veya karışım sunulur ve belgelenmiş CDE maliyetleri bulunur. Böyle bir inceleme California'da bir akut bakım kliniğinde gerçekleştirilmiş olup ilgili uzun süreli bakım yeteneğinde CDE'de bir artış fark edilmiştir (Olson *et al.* 2015). Üç yıllık yol boyunca üç müdahaleyle karşılaştım:

1. Yepyeni bir antibiyotik yoluna başlayan yatan hastalara iki probiyotik (S. Boulardii CNCM I-745, "Florastor" ve iki stresli L. gasseri ve L. Helveticus, "Lactinex") sunulmuştur,
2. Yedi ay sonra bir ASP değişikliği başladı
3. Üç ay sonra proton pompa inhibitörü kullanımını azaltmaya yönelik çalışmalar başlatıldı.

Bu 3 önlemin sonucu, her kuruluşta CDE bedellerinde %75 indirim gerçekleşmiştir. Daha sonra, probiyotikler Kanada'daki hastanelerde düzenleyici CDI fiyatlarında güçlü olduğu belirlenen ek probiyotik türleri ile değiştirildi (L. Acidophilus CL1285, L. Casei LBC80R, L. Rhamnosus CLR2 ve "Bio-K+"nın üçlü stres kombinasyonu).Buna ek olarak, bu olanaklar CDE'yi azaltmış ve CDE'deki bu indirim, probiyotikler uygulandıkça genişledi. ASP, bulaşma anahtarı ve çok sayıda probiyotik kullanımının karışımının, düzenleyici CDE'de gerçek bir plan olduğu öne sürülmüştür (Goldstein *et al.* 2017). Gerçek probiyotik stres veya kütle belirlendiğinde, probiyotiklerin yönetiminde çok sayıda temel faktör dikkate alınmalıdır (Sniffen *et al.* 2018).

Antibiyotiğin başlamasından sonraki 24 saat içinde probiyotiklere başlandığında probiyotiklerin etkinliğinin daha iyi olduğu gözlemlenmiştir. Probiyotik suş(lar)ın, antibiyotik tedavisi boyunca uygulanması gerekir; bundan sonra probiyotiklerin koruyucu bitkisel mikrobiyomu geri kazanmasına yardımcı olmalarına izin vermek için antibiyotikten sonra en az 2 hafta süreyle probiyotikler devam ettirilmelidir. En büyük meta-analizler, günlük probiyotik miktarının 109-1010 mcg/gün olduğu tespit edilmiştir (Szajewska and Kołodziej 2015).

2.6.4 Solunum Cihazı İlişkili Pnömoninin Önlenmesi İçin Probiyotikler

Aşırı akut solunum sıkıntısı çeken yatan COVİD-19 hastalarının yaklaşık %33'ü yoğun bakım ünitesine kabul edilmiş ve %31 ila 79'una mekanik ventilasyon sağlanmıştır (Chen *et al.* 2020). Mekanik hava akımı geçiren COVİD-19 hastaları düzenli olarak VİP'i genişletmektedir (yaklaşık %31) COVİD-19 hastalarında probiyotikleri fanlar üzerinde test etmek için herhangi bir randomize kontrollü çalışma yapılmamasına rağmen, COVİD-19 olmayan hastalarda çok sayıda probiyotik formu incelenmiştir. Bir sinbiyotik kombinasyon (Leuconostoc mesenteroides 32-77:1, L. Paracasei 19, L. Plantarum 2362, Pediococcus pentoses beş-33:üç ve inülin) kullanıldığında RR = sıfırın 4 vakasının ortak karşılaştırmalı tehlikesi Altmış dokuz, % 69 ila 95 oranlarında güvenirlik c dili ile VİP'de büyük bir düşüş bulunmuştur (0.52, 0.92) (Wang *et al.* 2020).

2.6.5 Probiyotikler ve COVİD-19 Hastalarının Tedavisi

Son belirtiler, SARS-CoV-2'nin etkisinin solunum sistemiyle sınırlı olmadığını doğrulamıştır. SARS-CoV-2, COVİD-19 hastalarının bağırsaklarında fark edilmiş olup ishal, yeni başvuran COVİD-19 hastalarının %2-50'sinde mevcut bir semptomdur (Han *et al.* 2020). İtalya, Roma'daki bir kliniğe başvuran seviye III COVİD bozukluğu olan 70 hasta kaydedilmiştir (%94'ünde ateş ve %47'sinde ishal gelişmiştir) (D'Ettorre *et al.* 2020). Tüm hastalar genel tedavilerle (hidroksiklorokin, azitromisin ve/veya tocilizumab) korunmuşt olup daha sonra randomize hastalara iki hafta süresince (Lactobacillus Brevis DSM27961, L. Acidophilus DSM32241, L. Helveticus DSM3224asei, L.32243asei. L. Plantarum DSM32244, Bifidobacterium lactis DSM32246, Streptococcus thermophilus DSM32245 ve Bifidobacterium lactis DSM32247) den oluşan sekiz sıralı bir probiyotik karışımı verildi. İshal, büyük hastalarda, 3. günde probiyotik kombinasyonunun yardımıyla (% doksan üç) probiyotik birleşimini almayan hastalara göre (%beş, $p < 0,001$) önemli ölçüde düzeldi. Büyüleyici bir şekilde, solunum tehlikesi, şu anda probiyotik karışımını almayanlar için anlamlı bir şekilde ilerlemiştir (Tahmini Risk Oranı = 8.6, %95 C.I. 1.6–45.0).

2.6.6 Solunum ve Probiyotikler

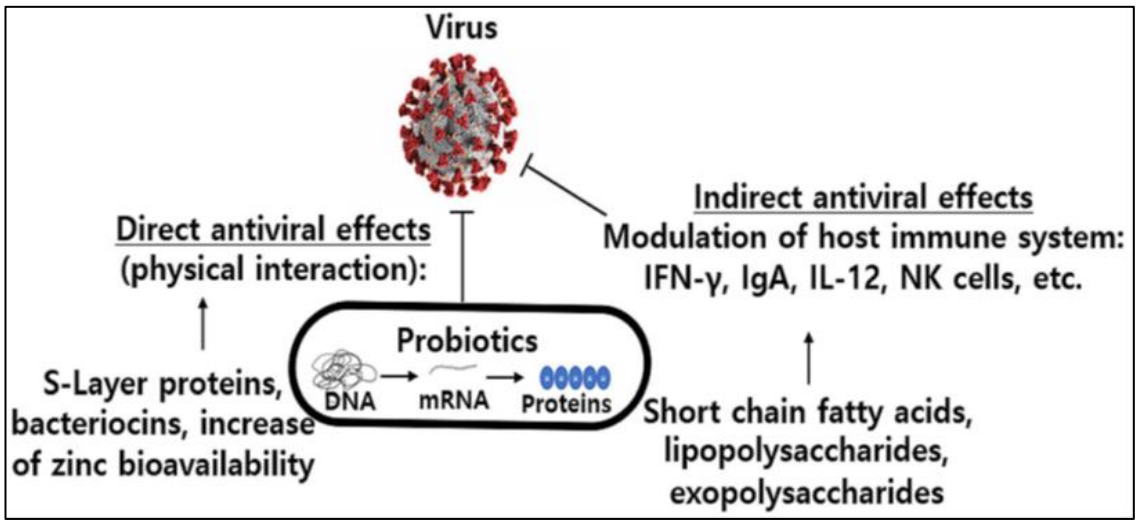
İnsan bağırsak mikrobiyomu, küçük bağırsağa 104-105 CFU/mL GI ve kolondan alınan 1011 CFU/g luminal yoğunluğa sahip yaklaşık bin özel mikrop türü içermektedir (Kastl *et al.* 2020). Özellikle bağırsak mikrobiyomu, Firmicutes, Proteobacteria, Bacteriodetes ve Actinobacteria olmak üzere 4 türü içermektedir (Sweeney and Morton 2013). Bağırsak mikrobiyomu, patojen engeli, kolonizasyon kapasitesi ve metabolitlerin üretimi (örn. doğal asitler, antimikrobiyal karışımlar ve hızlı zincirli yağ asitleri) yoluyla kontaminasyonla mücadeleye yardımcı olabilir (Jang *et al.* 2019).

Bağırsak mikrobiyomu yığının zindeliğini etkilemekle beraber, eşitsizliği; alerjiler, KOAH, amfizem, kalıcı bronşit, akciğer kanserleri, zatürree, plevral efüzyon, viral kontaminasyon ve bulaşma gibi akciğer sorunlarıyla birlikte çok sayıda durumu etkiler (Han *et al.* 2007). Solunum yolu viral enfeksiyonlarının da bağırsak mikrobiyomunda rahatsızlıklara neden olduğu belgelenmiş olup bu durum bağırsak-akciğer ekseninin varlığını düşündürmektedir (Dhar and Mohanty 2020). Solunum yolu viral bulaşmaları nedeniyle bağırsak mikrobiyomunda meydana gelen değişimler, mikrobiyom analizi ve metabolomik değerlendirme kullanılarak test edilmiştir (Groves *et al.* 2020). Çizelge 1'de, viral kontaminasyonun bağırsak mikrobiyomu ile ilişkisi sunulmuştur. Viral bulaşma, mikroorganizma/kalma gücü oranı içindeki bir büyümeyi ve bağırsak mikrobiyomu içinde daha düşük bir mikrobiyal çeşitliliği etkiler (Grayson *et al.* 2018). Bağırsak mikrobiyomundaki bu ayarlamalar, sfingolipidlerin, çoklu doymamış yağ asitlerinin (PUFA'lar) ve SCFA'ların aşamalarını büyüterek anoreksiye yol açar (Yu *et al.* 2020). Ayrıca mikroorganizmalar ve ekolojik sorunlar arasındaki temas, mukozal bağışıklığı etkiler (Neish and Jones 2014). Gastrointestinal bölgenin, solunum yolunun ve vajinal yolun yüzeyindeki mukus kaplama, birincil koruma hattı olup immünoglobulin A antikoru, mukozal bağışıklığın ilk hattı olduğu için hizmet eder. Probiyotikler uygun miktarlarda yönetildikten sonra konakçıya uygunluk avantajlarını tartışan kalıcı mikroplar olarak açıktı (Lee *et al.* 2019).

Probiyotikler, bağırsak epitel bariyeri içinde komplike olabilen bağırsak mikroorganizmalarını dengeleyebilir, patojenlerle rekabet edebilir, bağırsak epitel duvarına yapışabilir, hastalık önleyici elementler üretebilir ve konağın bağışıklık sistemini süsleyebilir (Abdul-Amir and Hafez 2020, Kariyasawasam *et al.* 2020).

Bifidobacterium bifidum ve Streptococcus thermophilus, bir meta-analizde diyare vakalarının azaldığını ve rotavirüs titrelerinin azaldığını doğrulamıştır (Szajewska *et al.* 2019). Kommensal bakterilerin korunması, gastrointestinal sistem yoluyla influenza A virüsünün ve koronavirüsün istilası sırasında bağışıklık stabilitesini etkileyebilir. Bazı probiyotikler ve eşdeğerlerinin influenza virüsü titresini azalttığı öne sürülmüş olsa da yeterince konuşulamamıştır (Park *et al.* 2018). Probiyotikler ve metabolitleri, viral enfeksiyonlar ne olursa olsun (H1N1 ve PR8 virüsleri) ortak mikropların korunmasına yardımcı olur.Virüsün yaşam döngüsüne doğrudan veya dolaylı müdahale yoluyla probiyotiklerin ve metabolitlerinin antiviral kabiliyetini göstermektedir (Al Kassaa *et al.* 2014).

Mikroorganizmalar ve virüsler arasındaki doğrudan etkileşimi, interferon inhibitör metabolitlerin üretimini ve bağışıklık makinesinin istenmeyen bükülmesini kullanarak antiviral ilgiyi kullanırlar. Laktik asit bakterileri (LAB) ve bakterileri antiviral ajanlar olarak hareket edebilir (Al Kassaa *et al.* 2014). LAB'nin eksojen polisakkaritler ürettiği anlaşılmakta olup insanlardaa immünomodülatör, antineoplastik, antibiyotik ve antioksidan uygulamaları içeren zindelik nimetlerini tartışabilir (Jang *et al.* 2020). Çizelge 2.1 Ek olarak, Lactobacillus fermentum CECT5716 ile birlikte belirli probiyotiklerin, bir antikor yanıtını uyararak influenza aşısının sonuçlarını güzelleştirdiği gözlemlenlenmiştir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Solunum virüslerine karşı antiviral probiyotiklerin hareket cihazları. Kısaltma: IFN interferon, IL interlökin, Ig immünoglobulin, NK doğal öldürücü

Çizelge 2.1 İnfluenza virüsüne karşı bağırsak mikrobiyomunun aktivitesine ilişkin en son araştırmaların bulguları

Virus	Bulgular	Referanslar
Influenza virus	Bağırsak mikrobu Clostridium orbiscindens kullanılarak akciğer/desaminotirozin üretiminde IFN-I aralıklarında artış	Steed *et al.* (2017)
Influenza virus (H1N1)	H1N1 kontaminasyonunda bağırsak mikrobiyomu ile çoğalan anti-inflamatuar sitokin (IL-10 ve IL-14) aralıkları	Mosshart et a. (2017)
Sendai virus	Viral enfeksiyonda streptomisin kullanımı, bağırsak mikrobiyal çeşitliliğinde bir indirim getirmiş olup, bu versiyonlar, uzak mukozal bölgelerde (IFN-c, IL-6 ve CCL1 aralıklarında Treg popülasyonunda/büyümede daha düşük) mortalite ve bağışıklık tepkilerinde patlama üzerinde bir etkiye sahiptir.	Grayson *et al.* (2018)
Influenza virus (H1N1/H3N2)	Disbiyoz olarak hızlı zincirli yağ asidi kaydında azalma	Sencio *et al.* (2020)

2.6.7 Doğrudan Probiyotik Virüs Etkileşimi

Belirli probiyotiklerin veya metabolitlerinin, insan immün yetmezlik virüsünü (HIV) (D'Angelo *et al.* 2017) ve bulaşıcı gastroenterit virüsünü (TGEV) (Chai *et al.* 2013) gecikmeden sınırladığı belirtilmiştir. Yinede influenza virüsünün düz bir kaynağı eksik hale gelmiş olup, Enterococcus faecalis NCIMB 10415, düz vücut etkileşimi yoluyla influenza virüsünü (H1N1 ve H3N2) sınırlar. Lactobacillus acidophilus ATCC 4356'nın S sınıfı proteini, H9N2 virüs saldırısını ve tekrarını engeller. Bir veziküler stomatit (VSV) geleneği versiyonunda, Bifidobacterium longum Q46, Lactobacillus paracasei A14 ve Lactobacillus plantarum M1.1 antiviral uğraş göstermiştir. Uygulanabilir cihazları şunları içermektedir (Çizelge 2.2).

1. VSV'nin adsorpsiyonunun engellenmesi.
2. Virüs güvenliğinin engellenmesi.
3. Anında antiviral etkiye sahip metabolitlerin üretimi.

Probiyotiklerin metabolitleri, bağırsak mikrobiyomunun sağlığının ve konakçı bağışıklığının bir bölümünü üreten organik asitler, mikroorganizmalar, hidrojen peroksit ve metabolitlerini içermektedir (Tiwari *et al.* 2020). Bu materyaller, insan immün

yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) ve herpes simpleks virüs tip 2 (HSV-2)'nin meşgalesini engelleyebilir (Conti *et al.* 2009).Bakteriyosinler, ribozom tarafından sentezlenebilen ve bakterisidal bir ilgiye sahip olan antimikrobiyal peptitlerdir. Enterosin ST4V ve CRL35, HSV-1 veya HSV-2'yi inhibe eder ve viral enkazın replikasyonunu engeller (Todorov *et al.* 2005). Çizelge 2.2 Bakteriyosin, Lactobacillus delbrueckii subsp. BG 1043 Grip Virüsünü (H7N1 ve H7N7) etkisizleştirir.

Çizelge 2.2 Bazı bakteriyosinlerin antiviral özellikleri ve etki şekli

Bacteriyosin (üretici)	Virus	Eylem modu	Referanslar
Bakteriyosin (Lactobacillus delbrueckii)	Grip virüsü (H7N7, H7N1)	Virüsün istilası ve replikasyonunun inhibisyonu	Serkedjieva *et al.* (2000)
Peptit ST4V (Enterococcus mundtii ST4V)	Herpes simpleks virüsleri-1, çocuk felci virüsü (PV3, Sabin suşu) ve bir kızamık virüsü (MV/BRAZIL/ 001/91)	Viral partiküllerin toplanması veya reseptör sitelerinin bloke edilmesi	Todorov *et al.* (2005)
Enterosin CRL35 (Enterococcus mundtii CRL35)	Herpes virüsü	Viral replikasyonun inhibisyonu	Wachsman *et al.* (1999)
Enterosin ST5Ha (Enterococcus faecium ST5Ha)	Herpes virüsü-1	Viral partiküllerin toplanması, konakçı hücredeki reseptör sitelerinin tıkanması	Todorov *et al.* (2010)
Enterosin CRL35 (Enterococcus mundtii CRL35)	Herpes virüsü (HSV-1, HSV-2)	Viral replikasyonun inhibisyonu	Wachsman *et al.* (2003)

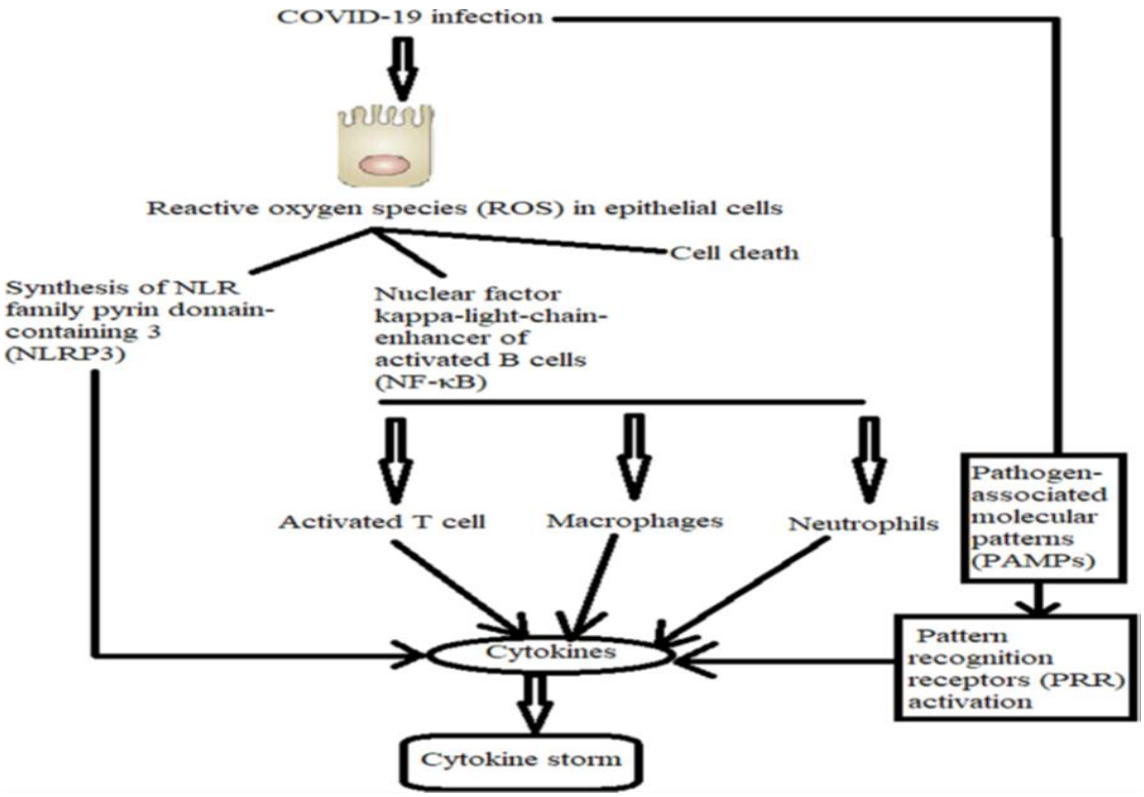
2.6.8 Probiyotikler ve Çinko Biyoyararlanımının Arttırılması

Çinko, zar temizliği, DNA karışımı ve hücresel çoğalmada önemli bir rol oynar (Read *et al.* 2019). Ek olarak çinko, konağın çeşitli bulaşmalara tepkisini arttırma ile ilgili olup konağın homeostazının korunmasında kritik bir işlevi yerine getirir (Read *et al.* 2019). Çinko takviyesi, pnömonili çocuklarda hastalıkta önemli bir düşüş sağlamıştır (Rerksuppaphol and Rerksuppaphol 2019). Lactobacillus fermentum SR4 ve Lactobacillus rhamnosus GG'nin bağırsak hücrelerinde çinkonun biyoyararlanımını artırdığı daha önceden belirtilmişti. Bu hatlar, faydalı şelatlara çinko sülfat (%16.1) ve çinko-glukonat (%26.9) benzetildiğinde, çinkoyu sırasıyla %57.9 ve %48.2'lik aşırı olasılıkla şelatlayabilir.

2.6.9 Probiyotik Kullanımı COVİD-19 ile İlgili Sitokin Tayfunu Azaltılması

Bir sitokin fırtınası, çok sayıda proinflamatuar sitokin üretimi nedeniyle meydana gelen, birkaç hastada COVİD-19 kontaminasyonu ile ortaya çıkan agresif bir inflamatuar reaksiyondur.Bu sitokin tayfunu akciğere, sindirim cihazına, akla, karaciğere, kardiyovasküler makineye, böbreğe, mikro sirkülasyona ve gözlere zarar verebilir (Bhaskar *et al.* 2020). Yapılan geniş araştırmalar, probiyotiklerin insan bağırsağındaki amaçlı bağışıklık hücrelerini, mukozal ve epitel hücrelerini ayarlayabildiğini öne sürmektedir. Probiyotikler, gerekli ve zorunlu olmayan koruma cihazları arasında hassas bir dengeye ulaşılmasında ve bu dengenin korunmasında, tamamen bağışıklık tepkilerinin sayılmasında (doğuştan gelen ve uyarlanabilir) faydalı rollere sahiptir (Yan and Polk 2011). Yan ve Polk (2011)'e göre, kuralın tahrişi azaltma kapasitesi COVİD-19 kontaminasyonundan kaynaklanmaktadır şekil 2.4 (Conte and Torraldo 2020).

Ağustos 2020'de, COVİD-19 bulaşmasında probiyotiklerin immünolojik refahının, IgA salgısını uyararak, fagositoz ve makrofajların biyolojik yeteneklerini geliştirerek ve düzenleyici hücreleri modüle ederek mukozal bağışıklığı ortaya çıkararak elde edilebileceğini açıklamıştır. Ayrıca, COVİD-19 nedeniyle viral enfeksiyonun önlenmesinde ve ele alınmasında rol oynayabilen süsleyici bağışıklık fonksiyonunda probiyotiklerin ve bazı besinlerin (besinler, eser elementler ve besinlerle birlikte) işlevini doğrulamak için tıbbi kanıt önerilmiştir (Jayawardena *et al.* 2020).



Şekil 2.4 SARS-CoV-2 kontaminasyonundan kaynaklanan sitokin tayfunu. Kayıtlar (Bhaskar *et al.* 2020)'dan alıntıdır

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Materyal

3.1.1 Ekipman ve Aletler

Bu çalışmada aşağıdaki tabloda belirtilen araç ve gereçler kullanılmıştır (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan ekipman ve aparatlar

No.	Apparat	Şirket ve Menşei
1	Mikroskop	Olympus, Japonya
2	Benmari	Klostermann, Almanya
3	İnkübatör	Memmert, Almanya
4	Santrifüj	Hettich, Almanya
5	Elektrik Dengesi	Sartorius, Almanya
6	Hava Fırını	Gallenkamr, İngiltere
7	Damıtıcı	GFL, Almanya
8	ELISA	Japonya
9	UV-Görünür Spektrofotometre	Shimadzu, Japonya
10	Buzdolabı	Concord
11	İNCE BAKIM PLUS	Wondfo, Çin
12	FREND^{TM} COVİD 19	NanoEntek, ABD
13	Oto kimyasal Analizörü	AFLO, ABD
14	Hematoloji Analizörü	Spill 3, İngiltere
15	TOSOH	Japonya
16	Cobas c 111	Roche, ABD

3.1.2 Biyolojik ve kimyasal maddeler

Bu çalışmada aşağıdaki tabloda biyolojik ve kimyasal maddeler kullanılmıştır (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan biyolojik ve kimyasal maddeler

No.	Madde Adı	Şirket ve Menşei
1	COVİD IgM, IgG kiti	NanoEntek, ABD
2	Glikoz kiti	Giesse, İtalya
3	Üre kiti	
4	Kreatinin kiti	

5	Toplam protein	
6	Albümin	
7	Ferritin	
8	LDH	
9	AST kiti	
10	ALT kiti	
11	ALP kiti	
12	C-reaktif protein	Roche, ABD
13	D-dimer kiti	Wondfo, Çin
14	Testosteron hormonu	Dimeditech, Almanya

3.1.3 Probiyotikler

1. Biolact, İngiliz BIOACTIVE Şirketi'nin 1×10^8 canlı bakteri hücresi (*lactobacillus helveticus, bifidobacterium spp., lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus, streptococcus thermophiles*) ve poşet başına Çinko içeren probiyotik poşet toz ürünüdür**.**
2. ***Saccharomyces boulardii***, 1×10^3 hücreli canlı maya *(Saccharomyces boulardii)* içeren POLONYA MADAMAR şirketi- POLONYA 'nın bir maya probiyotik ürünüdür.

3.2 Yöntem

3.2.1 Hastalar ve tedavi

Çalışmada COVİD-19 hastaları Irak Shirqat Hastanesi'nden toplanmıştır.

Çalışma performans periyodu Haziran-Ekim 2021 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Yaşları 30 ila 60 arasında değişen 60 kişiden, deney tasarımı için her biri 10 kişiden oluşan altı grup oluşturulmuştur:

1. 0 probiyotikli Sağlıklı Kontrol: normal sağlıklı bireyler
2. Hastalar Coronavirus: COVİD-19 ile enfekte hastalar
3. Biolact: Sağlıklı bireyler ağızdan günde 1 poşet Biolact probiyotik almıştır.
4. *Saccharomyces boulardii:* Sağlıklı bireylere ağızdan günde 1 kapsül *Saccharomyces boulardii* probiyotik verildi.
5. Coronavirus Hastaları + Biolact: Enfeksiyondan sonra bu grup Biolact probiyotikleri ile ağızdan günde 1 poşet ile tedavi edilmiştir.

6. Coronavirus Hastaları + *Saccharomyces boulardii*: Enfeksiyondan sonra bu grup *Saccharomyces boulardii* probiyotikleri ile günde 1 kapsül oral olarak tedavi edildi. Tüm gruplara 21 günlük bir süre boyunca tedavi uygulanmıştır.

3.3 Biyokimyasal Kan Özellikleri

Alınan kan örneği EDTA içermeyen tüplere aktarıldı. Daha sonra kan örnekleri 15 dakika santrifüj edildi ve kan plazmasını temsil eden süpernatan sıvı mikropipet kullanılarak toplandı. Sonra bir Eppendorf tüpüne aktarıldı ve daha sonra ölçüm biyokimyasal özellikleri bu çalışmaya dahil edilene kadar -20 °C'de bir dondurucuda saklandı.

Serum için serum ayırıcı tüpler kullanılarak toplandı.COVİD IgM, IgG, glukoz, Üre, Kreatinin, toplam protein, albümin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP), Laktat dehidrojenaz (LDH), Ferritin, C-reaktif protein serum konsantrasyonu , D-dimer ve Testosteron hormonu, üreticinin tavsiye ettiği prosedüre göre bir klinik kimya analizörü kullanılarak belirlendi.

3.3.1 COVİD IgM,IgG

- **Prensip ve Çalışma Yöntemi**

Test prensibi: FREND™ tüpü, numunedeki ilgili analitin tüpdeki akışkan yolunda hareket ederken bağışıklık kompleksleri oluşturduğu mikro-akışkan yanal akış teknolojisini kullanır. Numune seyreltme tüpüne bir numune eklenir ve karıştırılır. 35 Ml'lik iyi karıştırılmış bir numune, tek kullanımlık bir FREND™ COVİD-19 toplaml Ab tüpünün numune girişine aktarılır. Tüp daha sonra numune reaktiflerle reaksiyona girdiğinde analize başlamak üzere programlanan FREND™ Sistemine yerleştirilir. IgM ve IgG numunede bulunur ve SARS-CoV-2 Nükleokapsid floresan damlalarına bağlanır ve bunlar daha sonra test bölgelerindeki anti-IgM ve anti-IgG'ye bağlanır ve ayrı ayrı kompleksler oluşturur. Floresan kontrol damlaları referans bölgesinde yakalanır. Reaksiyon ve analiz süresi yaklaşık 3-4 dakikadır. Anti-koronavirüs toplam antikor

kalitatif ölçümü, FREND™ Test ve Referans bölgelerinde FREND™ Sistemi tarafından tespit edilen floresan oranına dayanır. Floresan oranının büyüklüğü, numunedeki toplam antikorların varlığı ve yokluğu ile orantılıdır. FREND™ Sistemi, dokunmatik ekranlı bir kullanıcı arayüzü içeren bir masaüstü floresan okuyucudur. Sistem, FREND™ COVİD-19 toplam Ab test tüpünü (reaktifleri ve numuneyi içerir) kabul eden bir yuvaya sahiptir ve numune, yerleşik tüp reaktifleriyle tamamen reaksiyona girdiğinde testi analiz etmek üzere programlanmıştır. Testin sonuçları ekranda görüntülenir ve isteğe bağlı olarak bir yazıcıda yazdırılabilir. FREND™ Sistemi, daha önce 510k işlemi aracılığıyla diğer FREND™ tüpleriyle kullanım için onaylanmıştır.

- **Prensip**

Reaktif hazırlama

FREND™ Sisteminde FREND™ COVİD-19 toplam Ab tüpünü çalıştırmak için herhangi bir reaktif hazırlığı gerekli değildir. Ancak, tüp ve seyreltme tüpü buzdolabından çıkarılmalı ve testten önce 15-30 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmelidir.

Kod Çipi Kurulumu

Her bir FREND™ COVİD-19 total Ab kitiyle birlikte kısıma özel bir Kod çipi verilir. Yeni bir reaktif kısmı kullanırken, aynı kısmın Kod çipi FREND™ Sistemine kurulmalıdır.

1. FREND™ Sistemi elektrik kablosunu uygun bir prize takın.
2. Kod çipini okları izleyerek sistemin arkasındaki Kod çipi yuvasına yerleştirin.
3. "Ana" ekranda "Kurulum" düğmesine basın.
4. "Kurulum" ekranında "Kod çipi" düğmesine basın.
5. FREND™ COVİD-19 toplam Ab Kod çipine gömülü olan bilgiler otomatik olarak FREND™ Sistemine kaydedilir.

6. Kod çipi kurulumu tamamlandığında, 'Kurulum' ekranına gitmek için 'Tamam' düğmesine basın.
7. 'Kurulum' ekranında 'Öğe' düğmesine basın.
8. FREND™ COVİD-19 toplam Ab tüpü kısım numarasını ve Kod çipinin kurulum tarihini kontrol edin.
9. Harici kalite kontrol ve hasta numunelerini çalıştırmaya başlamak üzere "Ana" ekrana gitmek için "Ana Sayfa" düğmesine basın.

Numune İşleme

Kullanmadan önce FREND™ COVİD-19 toplam Ab tüplerini ve seyreltme tüplerini içeren tüpleri ve kapalı poşetleri 15-30 dakika oda sıcaklığında bekletiniz (Şekil 3.1).

Analiz Prosedürü



Şekil 3.1 FREND™ COVİD-19 toplam Ab tüpünün ve numunelerinin test için hazır bulundurulması

1. Belirlenen alana, tüpün üzerine Numune Kimliğini yazın.
2. Bir pipet kullanarak, numunenin 35 µl'sini bir seyreltme tüpüne aktarın ve numuneyi 3 ila 5 kez çevirerek karıştırın.
3. Test düğmesine tıklayın
4. Tüpü, kendisi için belirlenen yuvaya yerleştirin.
5. Sistem otomatik olarak okumaya başlayacaktır.
6. Sistem yazıcıya bağlıysa sonuçlar çıktı olarak alınabilir.

3.3.2 Glikoz

Kan serumundaki kan şekeri konsantrasyonu, Giesse (İtalya) şirketi tarafından sağlanan hazır bir kit kullanılarak ve kolorimetri yöntemi benimsenerek tahmin edilmiştir. Glikoz oksidaz enzimi, glikozun oksidasyonunu uyarır ve bir (fenol.4-aminofenazon) çözeltisi ile tespit edilen hidrojen peroksit oluşur. Absorbans yoğunluğu, numunedeki kan şekeri konsantrasyonu ile orantılıdır.

• Çalışma Yöntemi

Üç test tüpü alındı ve her birine (1) mL çalışma solüsyonu yerleştirildi, daha sonra aşağıdaki çizelgede gösterildiği gibi sırasıyla standart solüsyon olan (10) mikrolitre kan serumu eklendi (Çizelge 3.3).

Çizelge 3.3 Glikoz analiz prosedürü

Tüpler	**Boş**	**Serum**	**Standart**
R (Reaktif)	1000 µL	1000 µL	1000 µL
Damıtılmış Su	10 µL		
Serum		10 µL	
Standart			10 µL
Karıştırılıp (10) dakika laboratuvar sıcaklığında bırakılmış ve absorbans (510) nm dalga boyunda ölçülmüştür.			

• Hesaplamalar:

Aşağıdaki Denklem (3.1)e göre kan şekeri konsantrasyonunu tahmin edilir

$$\text{Glikoz konsantrasyonu (mg /dL)} = \frac{\text{(A) Numune}}{\text{(A) Standart}} \times \text{Standart Konsantrasyon} \qquad (3.1)$$

Standart Konsantrasyon = 100mg/dL, Absorbans (A)

3.3.3 Üre

- **Prensip**

Üre, üreaz varlığında amonyum iyonlarına ve karbondioksite hidrolize olur. Glutamat dehidrojenaz (GLDH) varlığında üretilen amonyum iyonu, glutamat ve NAD oluşturmak için a-ketoglutarat ve NADH ile reaksiyona girer. 340 nm'de ölçülen zaman birimindeki NADH tüketimi, numunedeki üre konsantrasyonu ile orantılıdır.

- **Çalışma Yöntemi**

- Üre konsantrasyonu, Giesse (İtalya) firması tarafından sağlanan hazır bir kit kullanılarak tahmin edilmiştir.
- 37° C'de 30 saniye inkübasyondan sonra suyla karıştırılmasıyla absorbans başlar. Tam olarak 60 saniye sonra aynı işlem tekrar edilir.
- Absorbans (340) nm dalga boyunda ölçülmüştür (Çizelge 3.4).

Çizelge 3.4 Üre analiz prosedürü

Tüpler	**Boş**	**Numune**	**Standart**
Çalışma reaktifi (R1+R2)	1000 µL	1000 µL	1000 µL
Damıtılmış Su	10 µL		
Numune		10 µL	
Standart			10 µL

- Sonuçların Hesaplanması

Sonuçlar aşağıdaki Denklem (3.2)e göre hesaplanmıştır:

Serum / plazma:

$$\text{Üre mg/dL} = \frac{\Delta Ax}{\Delta Ax} \text{ x 50 (standart değer) = mg/dL Üre konsantrasyonu} \quad (3.2)$$

3.3.4 Kreatinin

- **Prensip**

Prosedürün prensibi, orijinal pikrat reaksiyonunun bir modifikasyonuna bağlıdır. Kreatinin, kırmızımsı bir kompleks oluşturmak için alkali koşullar altında pikrat iyonlarıyla reaksiyona girer. Bu kompleksin oluşum hızı, numunedeki kreatinin konsantrasyonu ile orantılıdır.

- **Çalışma Yöntemi**

Kreatinin konsantrasyonu, Giesse (İtalya) firması tarafından sağlanan hazır bir kit kullanılarak tahmin edilmiştir.

Karıştırılmış olup 37°C'de 30 saniye inkübe edilmiş ve numunenin absorbansı okunmuştur.

(Ax1) ve standart (As1). İlk okumadan tam bir dakika sonra,

Numunenin (Ax2) ve standardın (As2) absorbansı okunur.

Absorbans, dalga boyunda (500) nm olarak ölçülmüştür (Çizelge 3.5).

Çizelge 3.5 Kreatinin analiz prosedürü

Tüpler	**Numune**	**Standart**
Çalışma reaktifi (R1+R2)	1000 µL	1000 µL
Numune	100 µL	
Standart		100 µL

- **Sonuçların Hesaplanması**

Sonuçlar aşağıdaki Denklem (3.3)e göre hesaplanmıştır:

Serum / plazma:

Kreatinin mg / dL = (Ax2 - Ax1) / (As2 - As1) x Standart Değer (3.3)

3.3.5 Toplam Protein

- **Prensip**

Proteinler alkali ortamda mavi-mor renkli Cu(II) iyonları ile kompleks oluştururlar. Renklendirmenin yoğunluğu numunedeki protein konsantrasyonu ile orantılıdır.

- **Çalışma Yöntemi**

Toplam protein konsantrasyonu, Giesse (İtalya) firması tarafından sağlanan hazır bir kit kullanılarak tahmin edilmiştir.

Karıştırılmış olup, 30 °C'de 10 dakika inkübe edilmiş ve numunenin (Ax) ve standardın (As) boş reaktif absorbansına karşı okunmuştur (Çizelge 3.6).

Çizelge 3.6 Toplam protein analiz prosedürü

Tüpler	**Boş**	**Numune**	**Standart**
Çalışma rekatifi	1000 µL	1000 µL	1000 µL
Damıtılmış su	10 µL		
Numune		10 µL	
Standart			10 µL
Absorbans (500) nm dalga boyunda ölçülmüştür			

- **Sonuçların Hesaplanması**

Sonuçlar aşağıdaki Denklem (3.4)e göre hesaplanmıştır:

Toplam Protein g / dL = Ax / As x 6 (standart değer). (3.4)

3.3.6 Albümin

- **Prensip**

pH 3.8'de tamponlu bir çözeltide, numunede bulunan albümin, bromkresol yeşili (BCG) ile reaksiyona girer ve yoğunluğu serum veya plazmada bulunan albümin konsantrasyonuyla orantılı olan bir renk değişikliğine neden olur.

- **Çalışma Yöntemi**

Albümin konsantrasyonu, Giesse (İtalya) firması tarafından sağlanan hazır bir kit kullanılarak tahmin edilmiştir.

Karıştırılmış olup, 2 dakika oda sıcaklığında (15-25 °C) inkübe edilmiş, 630 nm dalga boyunda reaktif boşuna karşı absorbans ölçülmüştür (Çizelge 3.7).

Örneğin absorbansı (Ax) ve standart (As).

Çizelge 3.7 Toplam Albümin analiz prosedürü

Tüpler	**Boş**	**Numune**	**Standart**
Çalışma rekatifi	1500 µL	1500 µL	1500 µL
Damıtılmış su	10 µL		
Numune		10 µL	
Standart			10 µL
Absorbans 630 nm dalga boyunda ölçülmüştür.			

- **Sonuçların Hesaplanması**

- Sonuçlar aşağıdaki Denklem (3.5)e göre hesaplanmıştır:

Albümin g / dL = Ax / As x 3 (standart değer) (3.5)

Dönüşüm faktörü: g / dL x 144.9 = μmol / l.

3.3.7 Alanin Aminotransferaz (ALT)

- **Prensip**

α-ketoglutarat varlığında alanin, numunede bulunan GPT / ALT'den piruvat e glutamata dönüştürülür. NADH ve laktat dehidrojenaz varlığında piruvat, laktat ve NAD'ye dönüştürülür. 340 nm'de ölçülen zaman birimindeki NADH tüketimi, numunedeki GPT / ALT konsantrasyonu ile orantılıdır.

- **Çalışma Yöntemi**

Alanin aminotransferaz (ALT) konsantrasyonu, Giesse (İtalya) firması tarafından sağlanan hazır bir kit (kit) kullanılarak tahmin edilmiştir.

Daha sonra içerikler karıştırımış, bir dakika süreyle 37°C'de inkübasyona bırakılmış ve daha sonra kaydedilen ilk absorbans 340 nm'de ölçülmüştür. Absorbans 1, 2 ve 3 dakika sonra ölçülmüş ve absorbanslar arasındaki fark hesaplanmıştır (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8 Alanin aminotransferaz analiz prosedürü (ALT)

Tüpler	**Numune**
Reaktif (R1+R2)	1000 μL
Numune	10 μL

- **Sonuçların Hesaplanması**

Sonuçlar aşağıdaki Denklem (3.6)e göre hesaplanmıştır:

ΔA / dak'yı aşağıda belirtilen di faktörle çarparak birim/litre elde edilmesi

U / L = ΔA / dak x 1672 cinsinden aktivite (*) (3.6)

3.3.8 Aspartat Aminotransferaz (AST)

- **Prensip**

α-ketoglutarat varlığında aspartat, numunede bulunan AST/GOT tarafından oksaloasetat ve glutamata dönüştürülür. Oksaloasetat, NADH'nin varlığı olup malat dehidrojenaz, malat ve NAD'ye dönüştürülür. 340 nm'de ölçülen zaman birimindeki NADH tüketimi, numunedeki AST / GOT konsantrasyonu ile orantılıdır.

- **Çalışma Yöntemi**

Aspartat aminotransferaz (AST) konsantrasyonu, Giesse (İtalya) şirketi tarafından sağlanan hazır bir kit kullanılarak tahmin edilmiştir.

İçerikler karıştırılmış ve bir dakika süreyle 37°C'de inkübasyona bırakılmış ve kaydedilen ilk absorbans 340 nm'de ölçülmüş, absorbans 1,2ve 3 dakika sonra tekrarlanmış olup absorbanslar arasındaki fark hesaplanmıştır (Çizelge 3.9).

Çizelge 3.9 Aspartat aminotransferaz analiz prosedürü (AST)

Tüpler	Numune
Reaktif (R1+R2)	1000 µL
Numune	10 µL

- **Sonuçların Hesaplanması**

Sonuçlar aşağıdaki Denklem (3.7)e göre hesaplanmıştır:

ΔA / dak'yı aşağıda belirtilen di faktörle çarparak birim/litre elde edilmesi:

U / L = ΔA / dak x 1636 cinsinden aktivite (*) (3.7)

3.3.9 Alkalin Fosfataz (ALP)

- **Prensip**

Alkalin fosfataz enzimi, p-nitrofenil fosfatı (4-NPP) hidrolize ederek, numunede bulunan enzimin aktivitesini ölçmek için oluşum hızı 405 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülebilen p-nitrofenol (4-NP) açığa çıkarır.

- **Çalışma Yöntemi**

Alkalin fosfataz (ALP) konsantrasyonu, Giesse (İtalya) firması tarafından sağlanan hazır bir kit kullanılarak tahmin edilmiştir (Çizelge 3.10).

İçerikler karıştırılmış, 37 °C'de 1 dakika inkübe edilmiş ve suya karşı ilk absorbans okunmuştur. Her 60 saniyede 3 ölçüm yapılmıştır (Çizelge 3.10).

Absorbanslar arasındaki fark hesaplanmıştır (ΔA/min).

Çizelge 3.10 Alkalin fosfataz analiz prosedürü (ALP)

Tüpler	**Numune**	**Kontrol**
Reaktif (R1+R2)	1000 µL	1000 µL
Numune	20µL	
Kontrol		20µL
	Absorbans 405 nm dalga boyunda ölçülmüştür.	

- **Sonuçların Hesaplanması**

Sonuçlar aşağıdaki Denklem (3.8)e göre hesaplanmıştır:

Birim/litrenin, ΔA / dak değerini aşağıda belirtilen di faktörü ile çarparak elde edilmesi

U / L'deki aktivite: ΔA / dak x 2480 (*). (3.8)

3.3.10 Laktat dehidrogenaz (LDH)

- **Prensip**

LDH, NADH varlığında piruvatı laktat ve NAD+'a dönüştürür. 340 nm'de ölçülen zaman birimindeki NADH tüketimi, numunedeki LDH konsantrasyonu ile orantılıdır.

- **Çalışma Yöntemi**

Laktat dehidrogenaz (LDH) konsantrasyonu, Giesse (İtalya) firması tarafından sağlanan hazır bir kit kullanılarak tahmin edilmiştir. İçerikler karıştırılmış ve bir dakika süreyle 37 °C'de inkübasyona bırakılmış, sonra kayıtlı ilk absorbans 340 nm'de ölçülmüştür. Daha sonra Absorbans 1, 2 ve 3 dakika sonra ölçülmüş olup absorbanslar arasındaki fark hesaplanmıştır (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11 Laktat dehidrojenaz analiz prosedürü (LDH)

Tüpler	**Numune**
Reaktif (R1)	800 µL
Numune	20 µL
Karıştırılıp 1 dakika sonra eklenmiştir	
Reaktif (R2)	200 µL
Absorbans, 340 nm dalga boyunda ölçülmüştür	

- **Sonuçların Hesaplanması**

Sonuçlar aşağıdaki Denklem (3.9)e göre hesaplanmıştır:

Birim/litrenin, ΔA / dak değerini aşağıda belirtilen di faktörü ile çarparak elde edilmesi:

U / L= ΔA / dak x 7100 cinsinden aktivite 340 nm (3.9)

3.3.11 Ferritin

- **Prensip**

Transferrine bağlı serum demiri asit ortamında salınır. Fe (III) iyonları daha sonra, renk yoğunluğu incelenen numunede bulunan demir miktarıyla orantılı olan, kararlı bir renkli kompleks oluşturan Ferene bağlanan Fe (II)'ye indirgenir.

- **Çalışma Yöntemi**

Ferritin konsantrasyonu, Giesse(İtalya) firması tarafından sağlanan hazır bir kit kullanılarak tahmin edilmiştir. Karıştırılmış, boş numunenin (Abx) reaktif boşuna karşı absorbansı okunmuş, aynı küvetlere eklenmiştir: Karıştırılmış, 37 °C'de 5 dakika inkübe edilmiş ve numunenin (Ax)ve standardın (As) absorbansını boş reaktif karşı okunmuştur (Çizelge 3.12).

Çizelge 3.12 Ferritin analiz prosedürü

Tüpler	**Boş**	**Numune**	**Standart**
Reaktif (R1+R2)	900 µL	900 µL	900 µL
Damıtılmış Su	200µL		
Numune		200 µL	
Standart			200 µL
Karıştırılmış, boş numunenin (Abx) boş reaktif karşı absorbansı okunmuştur. Aynı küvetlere eklenmiştir			
Reaktif (R3)	100 µL	100 µL	100 µL
Karıştırılmış, 37 °C'de 5 dakika inkübe edilmiş ve numunenin (Ax) ve standardın (As) boş reaktif karşı absorbansını okunmuştur. Absorbans 593 nm dalga boyunda ölçülmüştür.			

- **Sonuçların Hesaplanması**

Sonuçlar aşağıdaki Denklem (3.10)e göre hesaplanmıştır:

Ferritin mg / dL = (Ax - Abx) / (As - Abs) x 100 (standart değer). (3.10)

3.3.12 C-reaktif Protein

- **Prensip**

Parçacık geliştirilmiş immünoturbidimetrik deneydir. İnsan CRP'si, monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplanmış lateks partiküllerine yapışır. Agregalar türbidimetrik yöntemle belirlenir (Çizelge 3.13).

Çizelge 3.13 Cobas c111'de CRP test prosedürü

	Miktar	**Seyreltici (H_2O)**
R1	150 µL	
Numune	2 µL	10µL
SR	48 µL	14 µL
Cobas (c 111) analizörü, her örneğin analit konsantrasyonunu otomatik olarak hesaplamaktadır		

3.3.13 D-Dimer

- **Prensip**

Trombin ve Fibrin polimerizasyonu, kan pıhtılaşması sürecinde kan pıhtılaşma sisteminin ana proteini olan Fibrinojeni aktive eder. Plazmin daha sonra fibrin pıhtısını sindirerek farklı moleküler ağırlıklı fibrin yıkım ürünlerini kan dolaşımına bırakır. Fibrin yıkımının en büyük ve en küçük ürünü, α zincirinde 111-197 amino asit, β zincirinde 134-461 amino asit ve Fibrinojen zincirinde 88-406 amino asitten oluşan D-Dimer'dir.

- **Çalışma Yöntemi**

Plazma bir grup denek tarafından kullanılmıştır. Sodyum sitrat antikoagülan içeren bir kan tüpü kullanılmış ve doğrudan kontrol edilmiştir.

Test Prosedürü

1. Adım: Hazırlama

Kimlik Çipini cihazı kontrol ederek takın.

2. Adım: Örnekleme

Transfer pipeti ile 10µL plazma çizin ve tampon tüpüne ekleyin.

3. Adım: Karıştırma

Tüpe hafifçe vurarak veya ters çevirerek numuneyi tamponla 1 dakika iyice karıştırın.

4. Adım: Yükleme

75 µL numune karışımı alın ve Test tüpünün numune kuyucuğuna yükleyin.

5. Adım:Test etme

1 .Finecare™ FIA ölçüm cihazı:

Standart test:Test Tüpünü Test Tüpü Tutucusuna yerleştirin ve "Test Et"e tıklayın. 5 dakika sonra, sonuç ekranda görünecek ve "Yazdır" tıklandığında yazdırılacaktır.

3.3.14 Testosteron Hormonu

Testosteron Hormon Konsantrasyonu Tayini (Testo):

Testiküler lipid hormon konsantrasyonu, hazır analiz kitine ekli broşürde açıklanan adımlar izlenerek ve üreticinin analiz kiti talimatlarına göre tahmin edilmiştir.

- **Özel Standart Çözeltiler**

1. Testiküler lipotropik hormon serumunu (12.0, 5.0, 2.5, 1.0, 0.5, 0.1, 0) ng/mL konsantrasyonlarında içeren 7 kap.
2. Testiküler lipogenez için bir kutu enzim reaktifi (1.0) mL.
3. Bir kutu Testosteron konjugat tamponu (7) mL.
4. Bir kutu Testosteron Biyotin Reaktifi 7mL.
5. (96) küçük kuyucuktan oluşan Streptavidin ile kaplanmış standart ölçüm plakası
6. Bir kutu Yıkama solüsyonu (20) mL.
7. Bir kutu Primer A (7) mL.
8. Bir kutu Primer B (7) mL.

- **Reaktiflerin Hazırlanması**

1 .Çalışma Enzim Reaktifi.

2 .Yıkama Tamponu: Yıkama çözeltisi kabının içeriği (20) mL ile (980) mL damıtılmış su eklenerek seyreltilmiş ve oda sıcaklığında (20-27) °C'de saklanmıştır.

3 .Çalışma substrat çözeltisi: Substrat tepsisinin (A) içeriği, substrat tepsisinin (B) içeriğine ilave edilmiş, iyice karıştırılmış ve (2-8) Cº sıcaklıkta tutulmuştur.

- **Çalışma Yöntemi**

1. (10) mikrolitre kontrol ve numuneler kalibrasyon çukurlarına eklenmişdi.

2. (50) µL enzim reaktifi tüm tüplere eklendi

3. Tüplerin içeriği (20-30) saniye boyunca sessizce karıştırıldı.

4. (50) mikrolitre Testosteron Biyotin Reaktifi eklenmiştir

*5. Tüpleri (20-30) saniye boyunca hafifçe karıştırıldı.

6. İnkübasyon (60) dakika oda sıcaklığında gerçekleştirildi.

7. (300) mikrolitre yıkama solüsyonu eklendi ve üç kez tekrarlanarak yıkandı.

8. (100) µL çalışma substrat solüsyonu tüm tüplere eklendi ve oda sıcaklığında (15) dakika inkübe edildi.

9. (50) µL durdurma solüsyonu tüm tüplere eklendi ve yavaşça (15-20) saniye karıştırıldı.

10. (450) nm dalga boyunda okundu.

3.4 İstatistiksel Analiz

Sayısal tarihler (Ortalama ± SEM) ile tanımlanmıştır. Sayısal değişkenleri karşılaştırmak için varyans analizi (ANOVA) kullanılmıştır. En az anlamlı fark (LSD) parametre ortalamaları arasında karşılaştırma yapmak için kullanılmıştır. Teste $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyi uygulanmıştır. Güncel verilerin analizi için (SPSS v.22 ve Graph pad prism v. 6) programları kullanılmıştır.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

4.1 Araştırmaya Katılan Kişilerin Yaşları

Çalışmamızın verileri katılımcıların yaş grupları arasında anlamlı olmayan bir fark olduğunu göstermektedir (p>0,05) (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1 Yaş gruplarının sıklığı ve yüzdesi

	Değer	Kişi Sayısı	Yüzde
Yaş grupları (yıl)	30-39	20	%33,3
	40-49	23	%38,3
	>49	17	%28,3
P-değeri	P>0,05		

Yapılan çalışmanın verileri, yaş grupları ve katılımcı çalışma grupları arasında anlamlı olmayan bir fark olduğunu göstermektedir (p>0,05) (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2 Çalışma grupları içinde karşılaştırmalı yaş grupları

			Yaş grupları (yıl)			**Toplam**	**P-değeri**
			30-39	**40-49**	**>49**		
Gruplar	**Kontrol grubu**	N	5	4	1	10	p>0,05
		%	%50,0	%40,0	%10,0	%100,0	
	COVİD-19	N	1	4	5	10	
		%	%10,0	%40,0	%50,0	%100,0	
	Biyolaktat probiyotik	n	4	3	3	10	
		%	%40,0	%30,0	%30,0	%100,0	
	Maya probiyotik	n	4	5	1	10	
		%	%40,0	%50,0	%10,0	%100,0	
	COVİD-19 ve Biyolaktat probiyotik	n	3	4	3	10	
		%	%30,0	%40,0	%30,0	%100,0	
	COVİD-19 ve maya probiyotik	n	3	3	4	10	
		%	%30,0	%30,0	%40,0	%100,0	

4.2 Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırmalı Ortalama COVİD-19 IgM ve IgG Düzeyleri

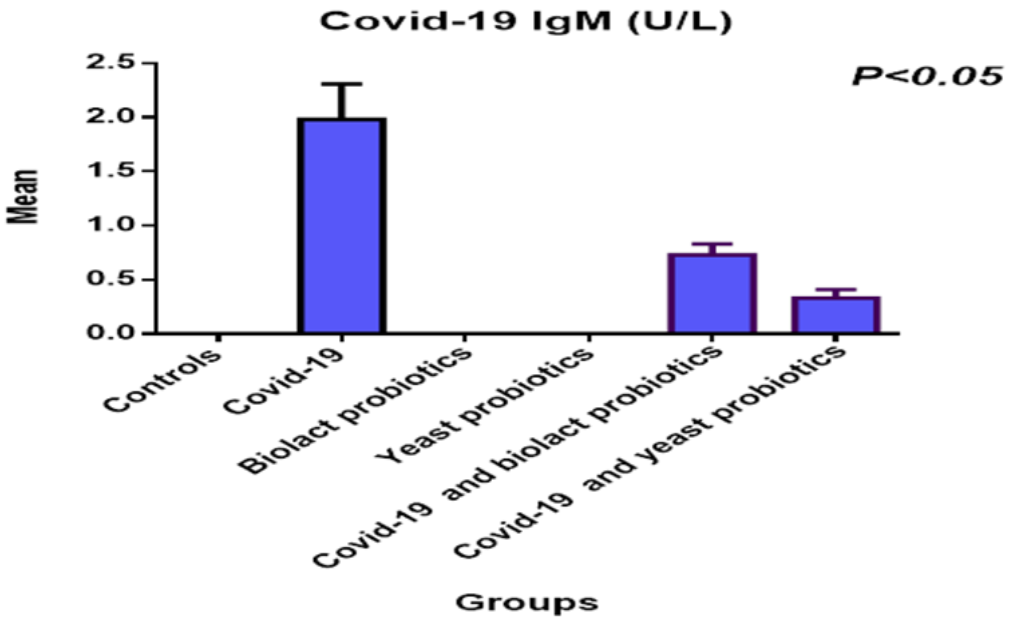
Mevcut çalışmanın verileri, önemli ölçüde farklı olan kontrollerle karşılaştırıldığında (LSD 0,40) en yüksek ortalama IgM düzeylerinin sırasıyla COVİD-19 (1,98±0,33), COVİD-19 ve Biolactat probiyotik (0,73±0,10) ve COVİD-19 ve Maya probiyotik (0,33±0,08) gruplarında olduğunu ortaya koymuştur. IgG'ye dayalı olarak, en yüksek ortalama seviyeler kontrol grubuna (LSD 20,07) kıyasla sırasıyla COVİD-19 ve Maya probiyotik (80,70±3,79), COVİD-19 ve Biolactat probiyotik (74,70±6,75) ve COVİD-19 (41,71±10,55) gruplarında olmuştur (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama COVİD-19 IgM ve IgG düzeyleri

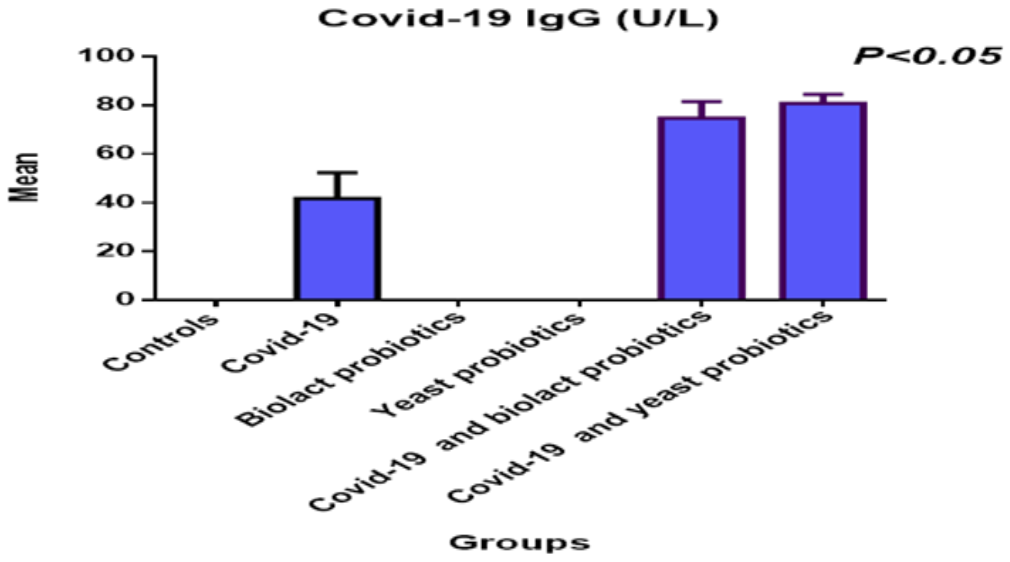
Her grup için sıklıkta N= 10	**IgM**		**IgG**	
	Ortalama	**SEM**	**Ortalama**	**SEM**
Kontrol grubu	0,00	0,00	0,00	0,00
COVİD-19	1,98	0,33	41,71	10,55
Biyolaktat probiyotik	0,00	0,00	0,00	0,00
Maya probiyotik	0,00	0,00	0,00	0,00
COVİD-19 ve Biyolaktat probiyotik	0,73	0,10	74,70	6,75
COVİD-19 ve Maya probiyotik	0,33	0,08	80,70	3,79
LSD	0,40		20,07	

Şekil 4.1'de sonuçlarımız, Coronavirüs enfeksiyonuna karşı hümoral bağışıklık tepkisinin artması nedeniyle COVİD-19 gruplarında COVİD-19 IgM ve IgG düzeylerinin arttığını göstermektedir. Yu *et al.* (2020), COVİD-19 hastalarında kontrol grubundakilere göre yüksek düzeylerde anti-COV-2 IgG ve IgM antikorları göstermekte olup bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur. Ortaya çıkan çalışmaların çoğu, SARS-CoV-2'ye özgü IgM ve IgG'nin saptanmasına dayanan serolojik testleri tanımlamıştır (Zhang *et al.* 2020). IgM genellikle bir virüs saldırdığında bağışıklık sistemi tarafından üretilen ilk antikordur. Pozitif bir IgM testi, insanların yakın zamanda enfekte olabileceğini veya virüse yanıt vermeye başladığını göstermektedir. IgM tespit edildiğinde hala enfekte olabilir veya yakın zamanda bir COVİD-19 enfeksiyonu geçirmiş olabilir (Ma *et al.* 2020). Çoğu hastada COVİD-19 semptomları başladıktan 7 ila 10 gün sonra IgG antikorları gelişir ve

bir enfeksiyon geçtikten sonra IgG antikorları kanda kalır. Bu antikorlar, insanların yakın geçmişte COVİD-19 geçirmiş olabileceğini ve bir kişiyi gelecekteki enfeksiyonlardan koruyabilecek antikorlar geliştirmiş olabileceğini göstermektedir şekil 4.2 (Yu *et al.* 2020).



Şekil 4.1 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama COVİD-19 IgM düzeyleri



Şekil 4.2 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama COVİD-19 IgG düzeyleri

Probiyotiklere dayalı olarak yürütülen çalışma, bio-last ve maya probiyotiklerinin, bu probiyotiklerin azalmış anti-COV-2 IgM antikorlarına yol açtığı bağışıklık düzenleyici IgM ve IgG antikor seviyelerindeki etkinliğini göstermekte olup COVİD-19'lu bireylerde anti-COV-2 IgG antikorlarını, probiyotik olmayan COVİD-19'lu ve kontrol grubundaki bireylere göre arttırmıştır.Probiyotikler, yeterli miktarda uygulandığında konakçıya sağlık açısından yarar sağlayan canlı mikroorganizmalardır (Bahreini-Esfahani and Moravejolahkami 2020). Klinik deliller, kanıtlanmış immünomodülatör aktivite ve interferon (INF) üretimini uyarma yeteneği nedeniyle belirli probiyotiklerin viral enfeksiyonları tedavi etmeye ve önlemeye yardımcı olabileceğini göstermektedir (Bohlouli *et al.* 2021). Probiyotik bakterilerin çeşitli yararlı bağışıklık ve sağlık etkileri olduğu gösterilmiştir. Sadece besinlerin biyoyararlanımını arttırmak ve sağlığı iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda bakteri ekosistemini ve modül bağışıklık hücrelerini düzenlemede rol oynarlar (Dargahi *et al.* 2019).

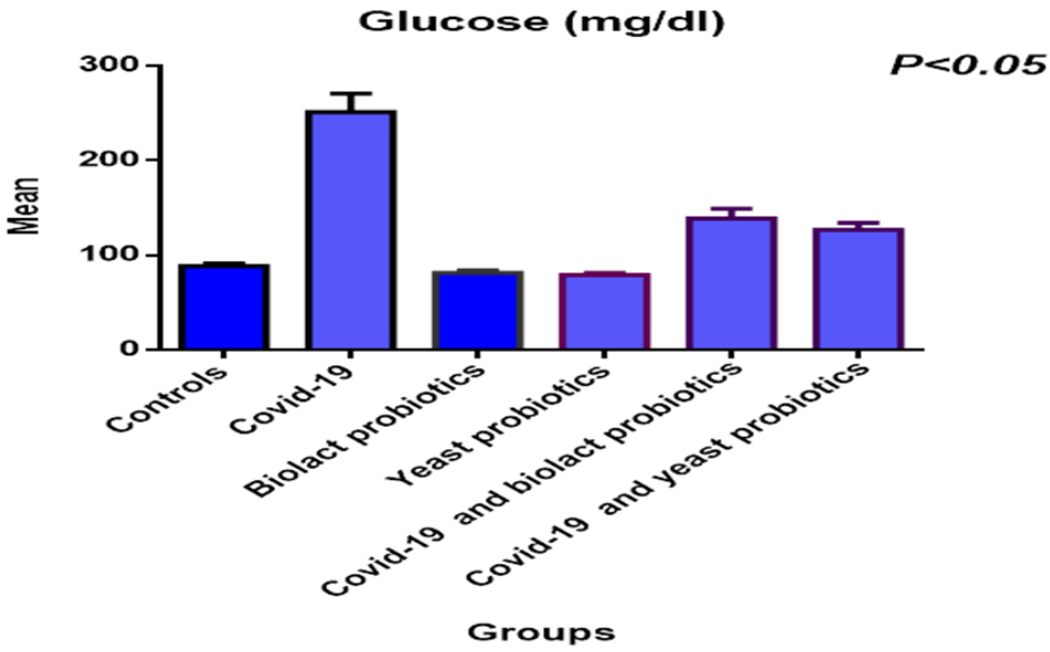
4.3 Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırmalı Ortalama Biyokimyasal Belirteç Düzeyleri

Mevcut çalışmanın verileri, en yüksek ortalama Glikoz, üre ve kreatinin düzeylerini, COVİD-19 grubu (251,10±19,7; 64,40± 8,77 ve 1,54±0,23), COVİD-19 ve Biolactat probiyotik grubu (138,90±10,3; 38,80± 1,73 ve 0,79±0,05) ve COVİD-19 ve Maya probiyotik grubu (127,10±7,23; 38,80± 1,73 ve 0,90±0,03) ile kontrol grubu (glikoz için LSD =34,56, üre=9,60, kreatinin= 0,23 karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde farklılık ortaya çıkarmıştır. Buna karşılık, en düşük ortalama protein düzeyleri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında (LSD=0,43) sırasıyla COVİD-19 grubunda (5,39±0,18), COVİD-19 ve Biolactat probiyotik grubu (6,33±0,15) ve COVİD-19 ve Maya probiyotik grubu (6,31±0,17) gruplarında anlamlı düzeyde farklılık olmuştur. Son olarak, albümin seviyeleri çalışma grupları arasında anlamlı değildir (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama biyokimyasal belirteç düzeyleri

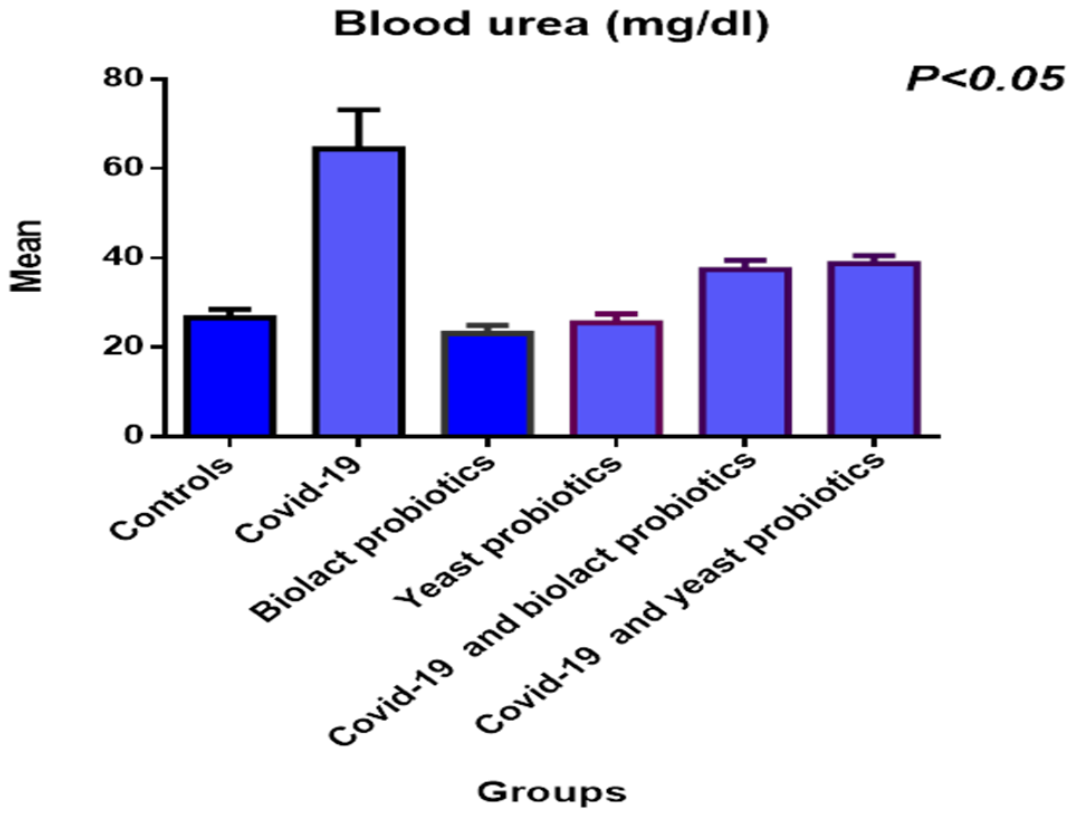
	Glikoz		**Üre**		**Kreatinin**		**Toplam protein**	**Albümin**	
Her grup için sıklıkta N= 10	Ortalama	SEM	Ortalama	SEM	Ortalama	SEM	Ortalama SEM	Ortalama	SEM
Kontrol grubu	88,60	2,88	26,60	1,87	0,66	0,05	7,16 0,16	4,87	0,19
COVİD-19	251,10	19,7	64,40	8,77	1,54	0,23	5,39 0,18	3,79	0,16
Biyolaktat probiyotik	81,60	2,40	23,10	1,79	0,62	0,05	7,41 0,16	5,42	0,18
Maya probiyotik	79,20	2,52	25,50	2,00	0,67	0,07	6,83 0,20	9,78	4,92
COVİD-19 ve Biyolaktat probiyotik	138,90	10,3	37,40	2,12	0,79	0,05	6,33 0,15	4,35	0,22
COVİD-19 ve Maya probiyotik	127,10	7,23	38,80	1,73	0,90	0,03	6,31 0,17	4,72	0,18
LSD	34,56		9,60		0,23		0,43	NS	

Sonuçlarımız, diğer gruplara kıyasla COVİD-19 gruplarında glikoz, üre ve kreatinin düzeylerinin en yüksek olduğunu göstermektedir. Bai vd. (2020), COVİD-19 hastalarında kontrol grubundakilere göre daha yüksek glikoz seviyeleri göstermiş olup bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur. Enfekte olanlarda diyabet ile Coronavirüs semptomlarının şiddeti arasında bir bağlantı vardır (Zhang *et al.* 2020). Önceki çalışmaların COVİD-19 hastalarında diyabet prevalansının %9 ila %14 olduğu bulunmuştur (Bai *et al.* 2020). COVİD-19 hastalarının %25,4'ünün normoglisemi, prediyabet ve %52,1'inin diyabet olarak sınıflandırıldığı bulunmuştur. Ayrıca diyabetiklerin Coronavirüs ile enfeksiyon riski altında olabileceğine veya enfeksiyona eşlik eden semptomların ciddiyetine bağlı olabileceğine dair göstergeler vardır şekil 4.3 (Ad'hiah *et al.* 2021).



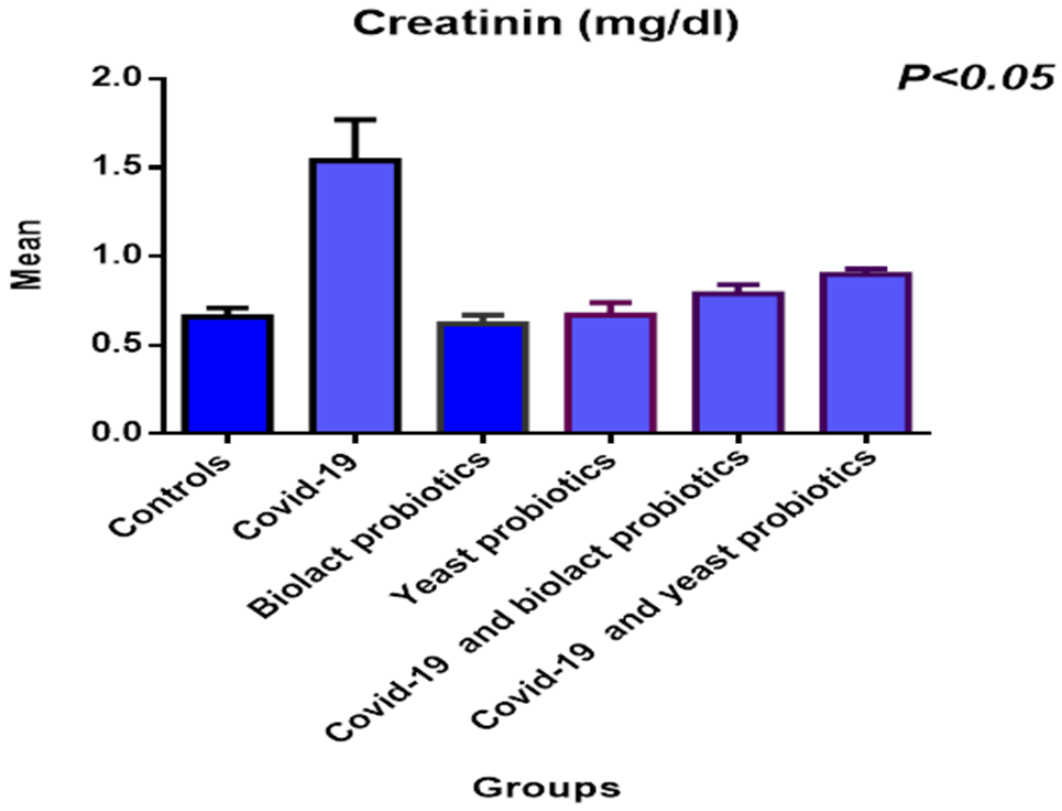
Şekil 4.3 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama glikoz düzeyleri

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda, yalnızca kronik böbrek hastalığı olan hastalara kıyasla yaklaşık iki kat COVİD-19 pnömoni oranı daha yüksek kabul olasılığı, iki kat entübasyon olasılığı ve kabul edildikten sonra daha yüksek ölüm şansı söz konusudur. Ayrıca, her iki hastalıkta da genel popülasyona kıyasla daha yüksek COVİD-19 pnömoni oranları, entübasyon oranları ve vaka ölüm oranları gözlemlenmiştir (Leon-Abarca *et al.* 2020). Joseph vd. (2020) COVİD-19'da kontrol grubundakilere göre yüksek üre ve kreatinin seviyeleri göstermekte olup bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur (Şekil 4.4).



Şekil 4.4 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama üre düzeyleri

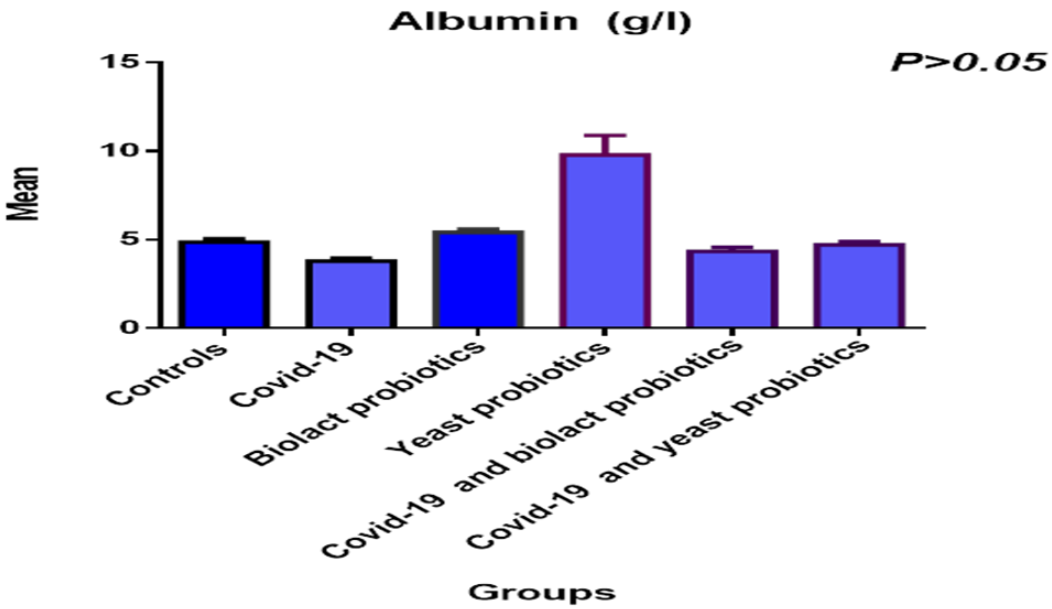
Mevcut çalışmalar, SARS-CoV-2'nin spesifik olarak böbreklere saldırabileceğini ve bunun da akut böbrek hasarına (ABH) yol açabileceğini göstermiştir (Joseph *et al.* 2020), Bununla birlikte, COVİD-19 hastalarında böbrek hasarı hakkında devam eden tartışmalar vardır. Çalışmalar, akut böbrek hasarının, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen kritik hastalarda sık görülen bir durum olduğunu bildirmiştir (Chan *et al.* 2020). Bununla birlikte, genellikle anormal tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR) ve endojen kreatinin klirens hızı (Ccr) ile değerlendirilen böbrek fonksiyonundaki erken düşüş akut böbrek hasarından önce ortaya çıkabilir şekil 4.5 (Bellomo *et al.* 2020).



Şekil 4.5 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama kreatinin düzeyleri

Probiyotiklere dayalı olarak yürütülen çalışma, bu probiyotiklerin, COVİD-19'lu bireylerde probiyotik olmayan COVİD-19'lu ve kontrol grubundaki bireylere göre glikoz, üre ve kreatinin azalmasına yol açtığı bio-last ve maya probiyotiklerinin glikoz, üre ve kreatinin düzenleme seviyelerindeki etkinliğini göstermektedir.Ismail vd. (2021), T2DM'li hastalarda probiyotik alımının 16 hafta sonra glisemik kontrol, lipid profili ve inflamatuar belirteçler üzerinde faydalı bir etkiye sahip olduğunu belirtmiştir. Çalışma sonuçları, pioglitazon rejimindeki diyabetik hastalarda probiyotik takviyesinin, pioglitazon tarafından indüklenen kemik kaybını iyileştirmek için mükemmel bir strateji olarak kabul edilebileceğini önermektedir (Gholami *et al.* 2020). McCain vd. (2011), kronik böbrek hastalığı olan hastalarda kreatinin düzeylerinin düşürülmesinde probiyotiklerin önemini göstermektedir.Çalışma sonuçları, kefir takviyesinin (maya özütü), böbrek fonksiyonlarının iyileştirilmesi ile ilgili olan oksidatif stresin daha iyi kontrolüne katkıda bulunabileceğini ve diyabetik nefropatinin ilerlemesini yavaşlatmak için kullanıldığını göstermektedir (Kahraman *et al.* 2021). Evre 3 ve 4 kronik böbrek

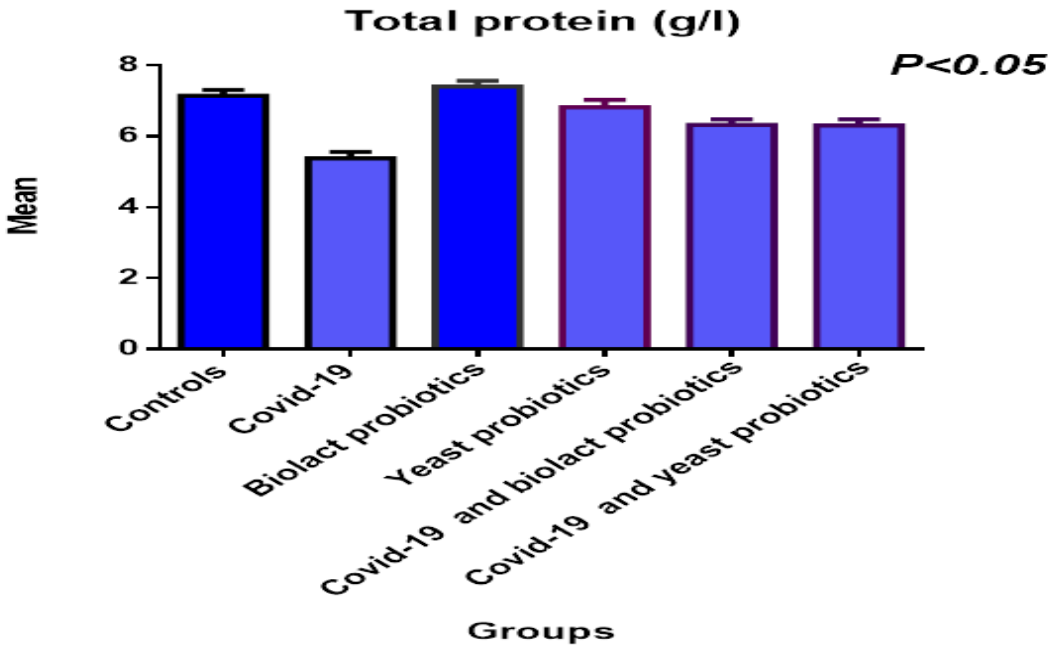
yetmezliği olan hastalarda Lactobacillus casei Shirota (LCS) ile serum üre ve kreatinin konsantrasyonlarında %10'dan fazla bir azalma olmuştur (Şekil 4.6).



Şekil 4.6 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama albümin düzeyleri

Yapılan sonuçlar, toplam protein ve albümin seviyesinin COVİD-19 gruplarında diğerlerine göre en düşük olduğunu göstermektedir. Ali ve Kunugi (2021), COVİD-19 hastalarında kontrollere göre düşük protein seviyeleri göstermiş olup bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur. Kritik COVİD-19 hastaları %49'luk bir kaba ölüm oranı sergilemektedir (Cheng *et al.* 2020). Mevcut literatür, COVİD-19 hastalarında hipo-albümineminin, artan hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) transfer, mekanik ventilasyon ve beslenme desteğini içeren hastalığın daha ciddi aşamalarına ilerleme ve bunlara ek olarak artan mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (Aloisio *et al.* 2020). Düşük albümin ve ilişkili mortalite sitokin fırtınası, yaşlılık, erkek cinsiyet, hastaneye yatış ve eşlik eden diabetes mellitus ile ilişkilidir (Huang *et al.* 2020). COVİD-19 prognozunu tahmin etmek için kullanılan çeşitli önlemler, bu özelliklerden bazıları ile birlikte öncelikle albümin düzeyine bağlıdır (Ali and Kunugi 2021). Serum albümini, kilo değişiklikleri (ör., Beslenme Risk İndeksi), toplam lenfosit sayısı (ör., Prognostik Nütrisyon İndeksi) veya hem lenfosit sayısı hem de toplam kolesterol (ör., kontrol eden

beslenme durumu skoru) ile birleştirildiğinde COVİD-19'da yetersiz beslenmenin tespitini kolaylaştırabilir Şekil 4.7 (Wei *et al.* 2020).



Şekil 4.7 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama toplam protein düzeyleri

Biolast ve maya probiyotiklerinin, COVİD-19'lu bireylerde probiyotik içermeyen COVİD-19'lu ve kontrol grubundaki bireylere göre protein ve albümin düzeylerinin artmasına neden olduğunu ve bu sonuçların probiyotiklerin protein düzenlemesindeki önemini keşfettiği işaret edilmiştir Şekil 4.7. Çalışma sonuçları, Bacillus subtilis, Lactococcus lactis ve Saccharomyces cerevisiae'den oluşan bir diyet probiyotik karışımının (PM) hayvanların bağışıklık proteinlerini güçlendirmede faydalı olabileceğini ve ayrıca organizmanın daha yüksek yetiştirme suyu sıcaklığının neden olduğu stresle mücadelede yardımcı olabileceğini göstermektedir (Mohapatra *et al.* 2014). Çalışma sonuçları, B. subtilis, E. faecium ve işlenmiş mayanın diyet takviyesinin büyüme, bağışıklık ve bağırsak sağlığını iyileştirme açısından antibiyotiklerin yerini alabileceğini göstermektedir (Choi *et al.* 2022). Probiyotik takviyesi, kan amino asitlerindeki tokluk değişiklikleri iyileştirmek ve bitki proteinlerinin kompozisyon eksikliklerinin üstesinden gelmek için önemli bir beslenme stratejisi olabilir (Jäger *et al.* 2020).

4.4 Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırmalı Ortalama Karaciğer Belirteç Düzeyleri

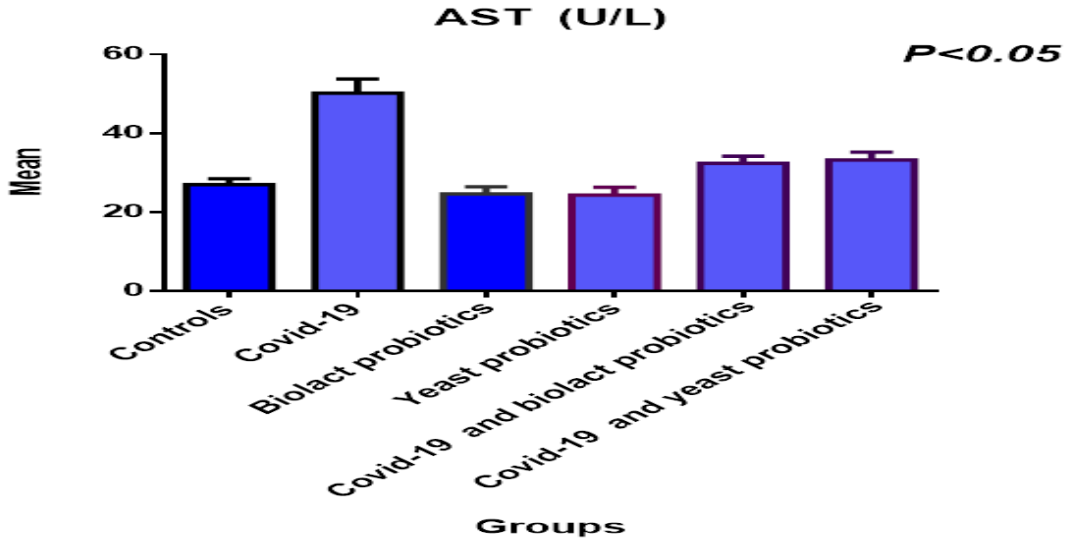
Çalışmamızın verileri en yüksek ortalama AST, ALT, ALP, LDH ve Ferritin düzeylerini kontrol grubuyla karşılaştırıldığında (AST için LSD =5,96; ALT =5,61; ALP = 37,41; LDH= 50,60 ve Ferritin =51,01, COVİD-19 (50,20±3,57; 49,10±2,68; 328,90±31,81; 457,50±28,55 ve 295,80±45,69), COVİD-19 ve Biolactat probiyotik grubu (32,40±1,81, 31,50±1,82, 173,30±4,06, 251,60±16,25 ve 111,80±11,41), ve COVİD-19 ve maya probiyotik gruplarında sırasıyla (33,30±1,91; 32,70±2,34; 173,40±5,65; 252,80±16,20 ve 86,60±10,59) önemli ölçüde farklı olduğunu ortaya koymuştur (Çizelge 4.5).

Çizelge 4.5 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama karaciğer belirteç düzeyleri

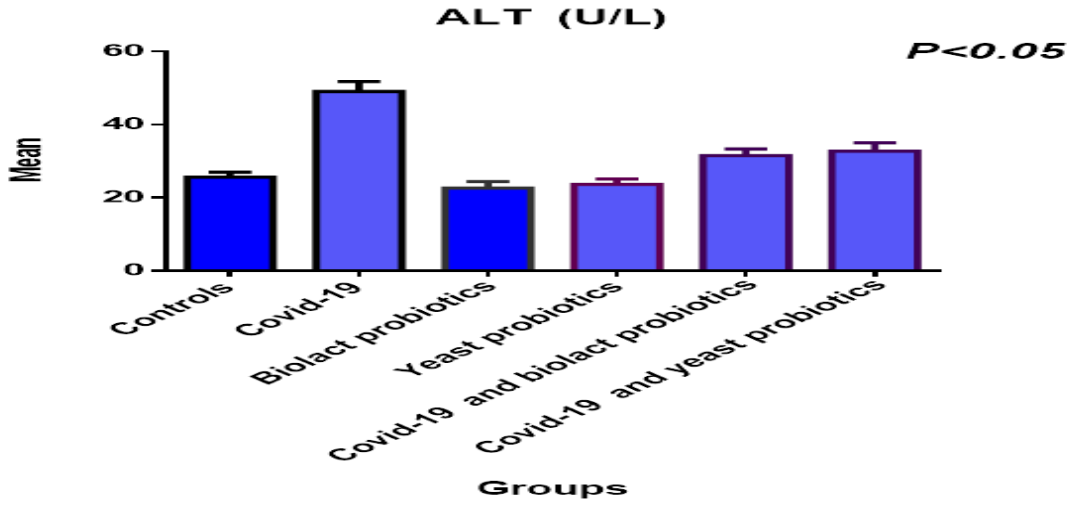
Her grup için sıklıkta N= 10	AST		ALT		ALP		LDH		Ferritin	
	Ortalama	SEM	Ortalama	SEM	Ortalama	SEM	Ortalama	SEM	Ortalama	SEM
Kontrol grubu	27,00	1,48	25,60	1,37	178,30	2,91	264,90	2,96	85,10	4,53
COVİD-19	50,20	3,57	49,10	2,68	328,90	31,81	457,50	28,55	295,80	45,69
Biyolaktat probiyotik	24,60	1,86	22,60	1,82	163,60	4,21	216,00	7,51	98,90	9,82
Maya probiyotik	24,40	1,93	23,60	1,52	165,30	4,65	222,40	7,40	87,80	10,78
COVİD-19 ve Biyolaktat probiyotik	32,40	1,81	31,50	1,82	173,30	4,06	251,60	16,25	111,80	11,41
COVİD-19 ve Maya probiyotik	33,30	1,91	32,70	2,34	173,40	5,65	252,80	16,20	86,60	10,59
LSD	5,96		5,61		37,41		50,60		51,01	

Sonuçlarımız AST, ALT, ALP, LDH ve Ferritin düzeylerinin başka bir gruba kıyasla COVİD-19 gruplarında en yüksek olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar, SARS-CoV-2'li hastaların çoğunun karaciğerde virüs replikasyonu ile ilgili olabilecek anormal hepatik enzim aktivitelerine sahip olduğunu bulmuşlardır (Hwaiz *et al.* 2021). Saini vd. (2022), COVİD-19'da kontrol grubundakilere göre anormal canlı fonksiyon parametreleri

Şekil 4.8'de göstermekte olup bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur. Karaciğer disfonksiyonu, COVİD-19 enfeksiyonunun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir veya enfeksiyonu kontrol etmek için kullanılan ilaçların ters ilaç reaksiyonuna bağlı olabilir. Daha önce karaciğer hastalığı olan veya olmayan hastanede yatan hastaların karaciğer hasarına maruz kalmaları muhtemeldir. Hastanelere başvuran orta-şiddetli COVİD-19 erkek vakalarda yapılan bir araştırma, karaciğer enzimlerinde, AST ve ALT'de kayda değer bir artış olduğunu göstermiştir (Şekil 4.9).

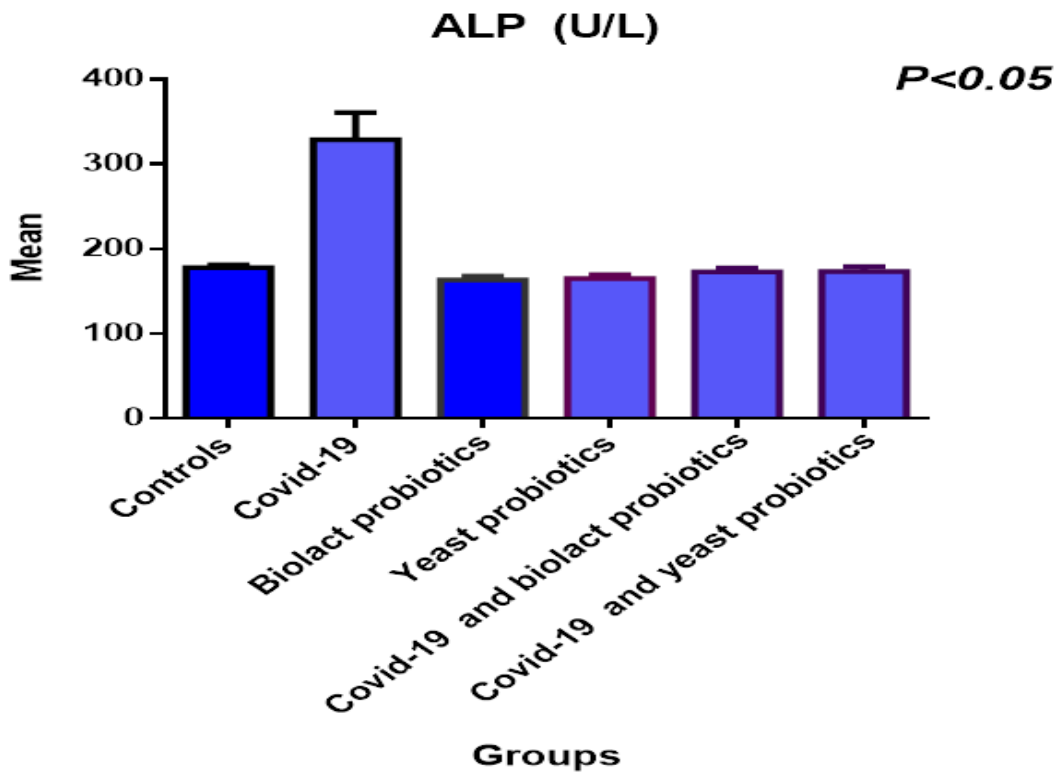


Şekil 4.8 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama AST düzeyleri



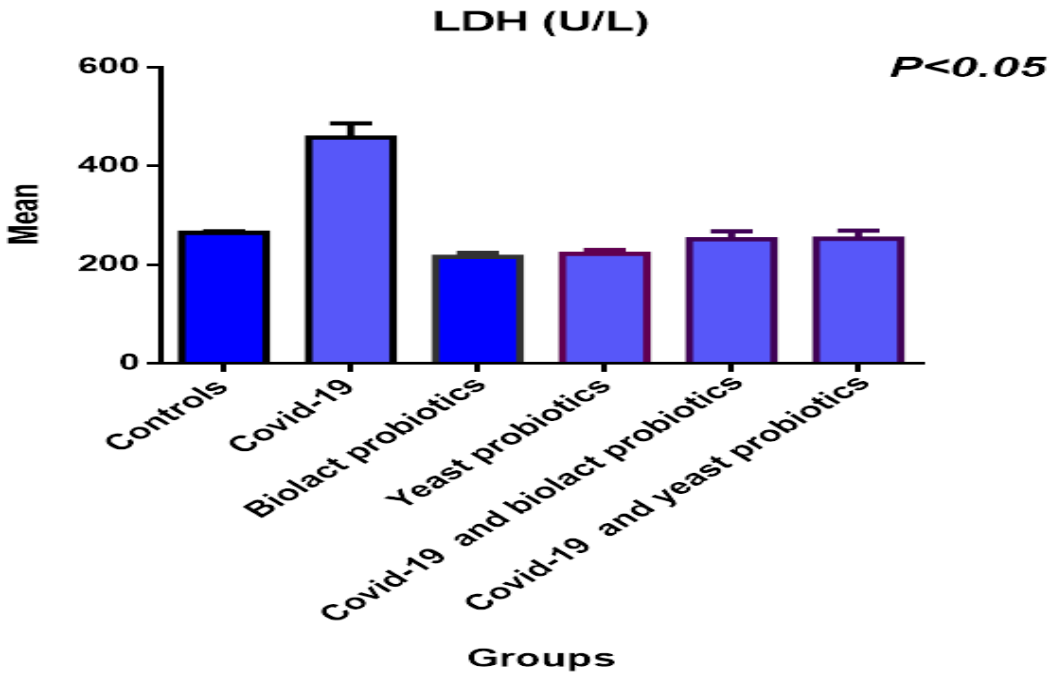
Şekil 4.9 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama ALT düzeyleri

Bununla birlikte veri sonuçları, COVİD-19 hastalarında anormal karaciğer fonksiyon parametrelerinin prevalansının yüksek olduğunu, ancak klinik alaka düzeyinin sınırlı olduğunu ve tedavinin gerekli olmadığını göstermektedir. COVİD-19'da anormal karaciğer fonksiyon parametrelerinin altında yatan mekanizmalar muhtemelen çok faktörlü olup şiddetli COVİD-19 hastalığında gözlenen hiperinflamatuar durum ve trombotik mikroanjiyopati ile ilgilidir (Bertolini *et al.* 2020). Çalışma sonuçları, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile hastaneye başvuran hastaların yarısından fazlasının, yüksek inflamatuar belirteç düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunan anormal karaciğer fonksiyonuna sahip olduğunu göstermektedir. Anormal karaciğer fonksiyonu olan hastaların önemli ölçüde yüksek oranlarda yaşlılar ve erkeklerden oluşmakla beraber ciddi hastalığa ilerleme riski daha yüksek olmuştur şekil 4.10 (Saini *et al.* 2022).



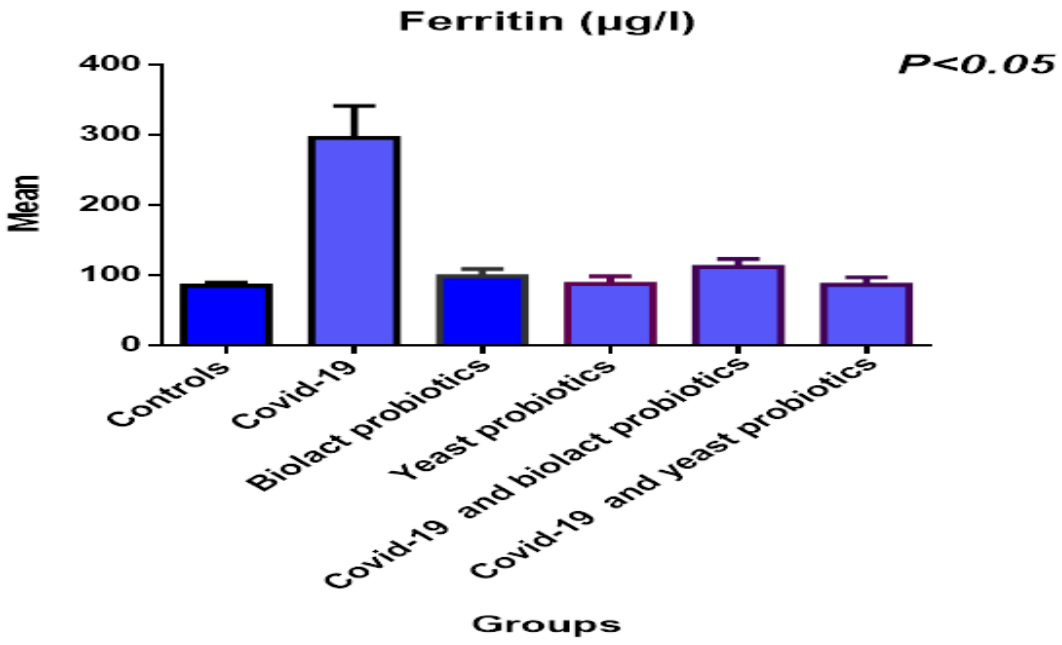
Şekil 4.10 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama ALP düzeyleri

LDH, COVİD-19 hastalarında potansiyel bir prognostik biyobelirteçtir. Yüksek LDH, doku hipoperfüzyonunun hastalığın yaygınlığını gösterdiğini dolayısıyla prognozu etkileyebileceğini göstermektedir şekil 4.11 (Zhang *et al.* 2020).



Şekil 4.11 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama LDH düzeyleri

Şekil 4.12'de ferritin kötü bir prognozla bağlantılı olmakla beraber COVİD-19 hastalarının kötüleşmesini öngörebilirdi (Cheng *et al.* 2020). COVİD-19, şiddetli hastalığı olan kişilerde proinflamatuar belirteçlerde (örn. CRP, ESR) ve proinflamatuar sitokinlerde (örn. IL-6, TNF-alfa, vb.) artış ile karakterize sistemik bir inflamatuar hastalıktır. (Mulchandani*et al.* 2021). COVİD-19 ile bağlantılı olarak yüksek ferritin düzeylerinin proinflamatuar sitokinlerin (IL-6, IL-1B ve TNF-alfa gibi) salınımına, hücresel hasara, metabolik asidoza ve ilgili ROS üretimine ve ikincil doku hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Bireysel çalışmalar, COVİD-19 hastalarında serum ferritinin hastalık şiddeti ve bunun yerine geçenlerle (CRP) korele olduğunu ortaya koymuştur (Lin *et al.* 2020).



Şekil 4.12 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama ferritin düzeyleri

Bio last ve maya probiyotiklerinin COVİD-19'lu bireylerde AST, ALT, ALP, LDH ve Ferritin düzeylerinin probiyotik içermeyen COVİD-19'lu bireylere göre azalmasına yol açtığı ve bu sonuçların probiyotiklerin karaciğer fonksiyonları parametre düzenlemesindeki önemini keşfettiği işaret edilmiştir. Probiyotikler ve prebiyotikler, karaciğer hastalığı olan hastalarda karaciğer enzimlerini (AST, ALT, ALP), LDH iyileştirilmesinde faydalı olabilir (Behrouz *et al.* 2020). Probiyotikler ve sinbiyotikler, özellikle sinbiyotikler ≥ 8 hafta süreyle uygulandığında ve karaciğer hastalığı olan bireylerde karaciğer enzimlerinin serum konsantrasyonunun iyileştirilmesinde için takviye olarak önerilebilir (Khalesi *et al.* 2018). Probiyotik karışımının vücuttaki lipidlerin metabolik reaksiyonları için faydalı olduğu bulunmuştur. Ayrıca, LDH ekspresyon seviyesi, probiyotiklerin etkisi için bir biyobelirteç olarak kabul edilebilir ve bu nedenle, uygulanmasına yansıyan metabolik değişiklikleri takip etmektedir (Ghoneim and Moselhy 2014). Düşük doz demir sülfat ile tedavi iyi tolere edilmekle beraber çocuklarda demir eksikliğinin düzeltilmesinde etkilidir. Ancak probiyotik Lactobacillus Plantarum 299v (LP299v), çocuklarda demir eksikliği tedavisinde iyileşme sağlamamıştır (Rosen *et al.* 2019).

4.5 Çalışma Grupları Arasında Karşılaştırmalı Ortalama CRP, D-Dimer ve Testosteron Belirteç Düzeyleri

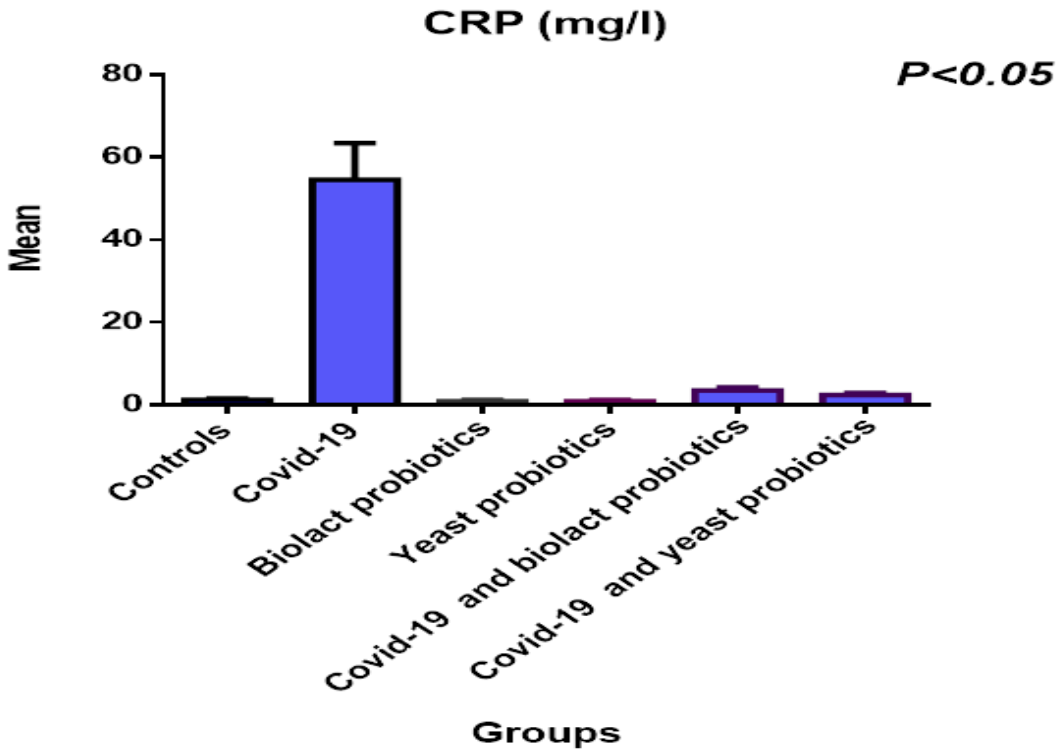
Çalışmamızın verileri, CRP ve D-dimer en yüksek ortalama düzeylerinin COVİD-19 (54,60±8,81 ve 3,40± 0,75), COVİD-19 ve Biolactat probiyotik grubu (3,50±0,76 0,40±0,11), ve COVİD-19 ve maya probiyotik grubu (2,40±0,48 ve 0,22±0,04) sırasıyla kontrol grubuyla karşılaştırıldığında (CRP için LSD =11,36 ve D-dimer 0,79) anlamlı ölçüde farklılık ortaya koymuştur. Buna karşılık, testesteron COVİD-19 (179,10±13,74), COVİD-19 ve Biolactat probiyotik grubu (231,60±18,58) ve COVİD-19 ve maya probiyotik grubu (217,50±13,01), kontrol grubu ile karşılaştırıldığında (LSD= 71,50) anlamlı ölçüde farklılık göstererek en düşük ortalama puanı almıştır (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama CRP, D-dimer ve testosteron belirteç düzeyleri

Her grup için sıklıkta N= 10	**CRP**		**D-dimer**		**Testosteron**	
	Ortalama	**SEM**	**Ortalama**	**SEM**	**Ortalama**	**SEM**
Kontrol grubu	1,20	0,39	0,15	0,02	413,10	22,45
COVİD-19	54,60	8,81	3,40	0,75	179,10	13,74
Biyolaktat probiyotik	0,90	0,31	0,16	0,02	474,00	37,42
Maya probiyotik	0,90	0,35	0,13	0,01	423,20	30,84
COVİD-19 veBiyolaktat probiyotik	3,50	0,76	0,40	0,11	231,60	18,58
COVİD-19 ve Maya probiyotik	2,40	0,48	0,22	0,04	217,50	13,01
LSD	11,33		0,79		71,50	

Sonuçlarımız, diğerlerine kıyasla COVİD-19 gruplarında CRP ve d-dimer düzeylerinin en yüksek olduğunu göstermektedir. Huang vd. (2020) COVİD-19 hastalarında kontrol grubundakilere göre yüksek düzeyde CRP ve D dimer göstermiş olup bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur. Siddiqi ve Mehra (2020) tarafından önerilen COVİD-19'un sistemik hiper enflamasyon aşamasında, interlökin (IL)-2, IL-6, IL-7, granülosit-koloni uyarıcı faktör, makrofaj inflamatuar protein 1-α, tümör nekroz faktörü-α (TNF-α), CRP,

ferritin, PCT ve D-dimer gibi inflamatuar sitokinlerde ve biyobelirteçlerde önemli bir artış vardır. Bu aşama, aşırı hiper inflamasyonun kardiyopulmoner kollapsa ve çoklu organ yetmezliğine yol açabileceği sitokin fırtınasının en şiddetli tezahürünü içermektedir (Zhang *et al.* 2020). CRP ile ölçülen sistemik inflamasyon, COVİD-19'da Venöz tromboembolizm (VTE), akut böbrek hasarı (ABH), kritik hastalık ve mortalite ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Risk sınıflandırması ve tedavisine yönelik CRP tabanlı yaklaşımlar test edilmelidir (Smilowitz *et al.* 2021). CRP, karaciğer tarafından üretilen ve inflamasyon, kardiyovasküler hastalık ve enfeksiyon gibi çeşitli durumlarda yükselebilen akut faz inflamatuar bir proteindir (Sproston and Ashworth 2018). 13 çalışmanın meta-analizinde, yüksek CRP, yoğun bakım ünitelerinde bakım ihtiyacı olan şiddetli COVİD-19 hastaları ile ilişkilendirilmiş ancak mortalite ile ilişkilendirilmemiştir. Serum CRP ölçümü periyodu, ilk hakaretlerden 72 saat sonra doruğa ulaşan serum CRP artışının zamanındaki şeklinin ışığında kritik olmuştur. COVİD-19'da kötü bir sonucun tahmin edilmesindeki değerine rağmen; yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, kilo, lipid seviyeleri, kan basıncı ve karaciğer hasarı dahil olmak üzere çeşitli faktörlerin serum CRP seviyelerini etkileyebileceği belirtilmelidir. Serum CRP düzeyi yorumlanırken bu faktörler dikkate alınmalıdır. Ek olarak, son kanıtlar, serum CRP düzeylerinin COVİD-19'lu hastaların ilerlemesinin ve iyileşmesinin izlenmesinde de kullanılabileceğini göstermiştir (Li *et al.* 2020). Veri bulguları, düşük başlangıç CRP düzeylerine sahip COVİD-19 katılımcılarının lenzilumabdan (monoklonal antikor) en büyük klinik faydayı elde ettiğini ve başlangıç CRP düzeylerinin terapötik müdahaleye rehberlik etmek için yararlı bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir.Systemic inflammation, as measured by CRP, is strongly associated with şekil 4.13 (Temesgen *et al.* 2022).

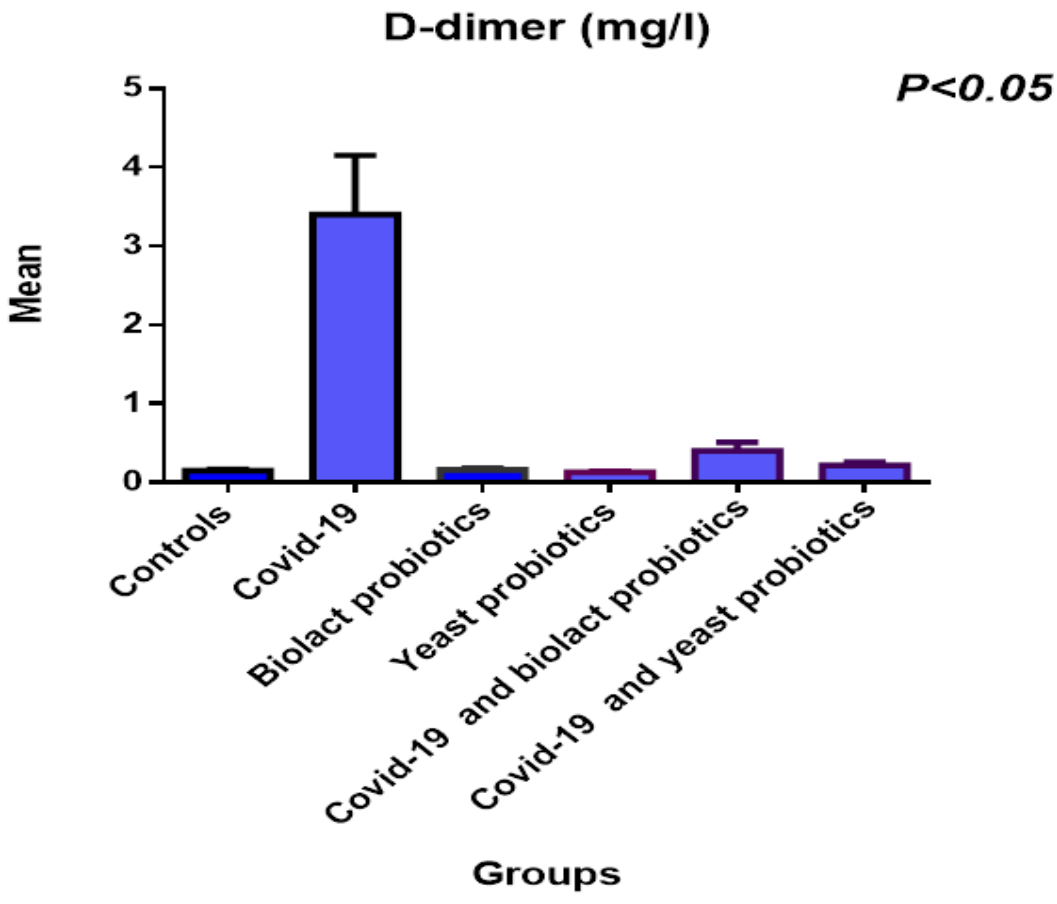


Şekil 4.13 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama CRP düzeyleri

Çalışmamızda ayrıca yüksek bir D-dimerin, özellikle mortalite ve şiddetli COVİD-19 olmak üzere artan bileşik kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu bulunmuştur. Bu bulgu, şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) enfeksiyonunun, sepsiste yaygın olarak karşılaşılan bir durum olan hiper pıhtılaşma durumuna yol açan hemostatik sistemin işlev bozukluğunu indükleyebileceği hipotezini desteklemektedir (Lin *et al.* 2020). Akciğer patolojisi diseksiyonunun son kanıtları, COVİD-19 ile kritik olarak hasta olan hastaların pulmoner küçük damarlarında tıkanma ve mikro-tromboz oluşumunu göstermiştir. Bununla birlikte, yükselmiş serum D-dimer düzeylerinin etiyolojisi çok faktörlü olmakla beraber COVİD-19'lu hastalarda yükselmiş D-dimer'in optimal sınır değeri henüz belirlenmemiştir. COVİD-19 ile ilişkili koagülopati, belirgin bir vurgu ve özel tedavi gerektirmektedir.

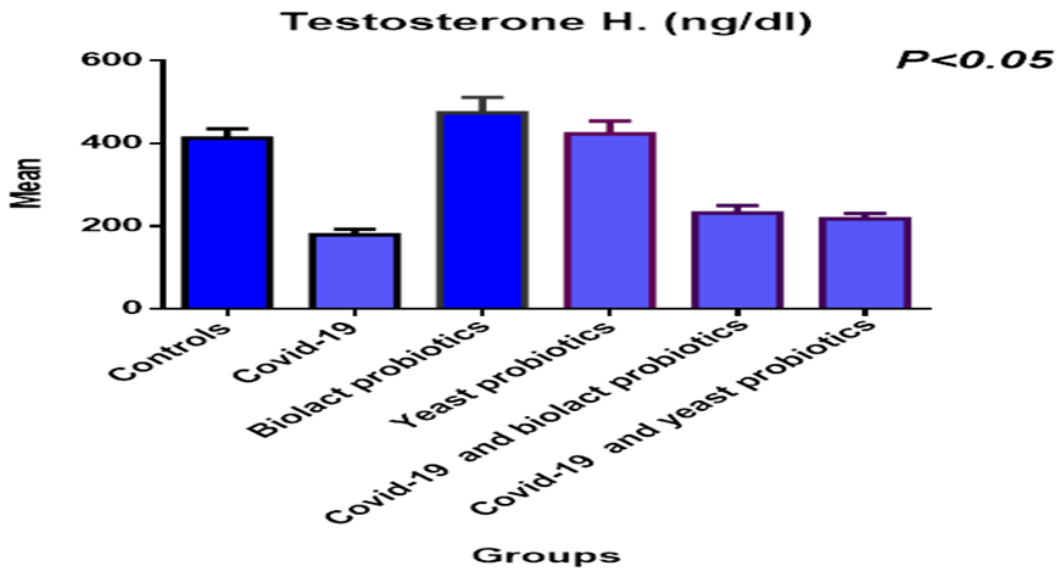
Uluslararası Tromboz ve Hemostaz Derneği (UTHD) kılavuzuna göre, belirgin bir şekilde yükselmiş serum D-dimer seviyesi (hâlâ üç ila dört kat artış olarak zayıf bir şekilde tanımlanmaktadır) Artan trombin üretimi anlamına gelmektedir. Belirgin derecede yüksek D-dimer seviyelerine sahip COVİD-19 hastaların klinik sunumun.

Ciddiyetine rağmen hastaneye kaldırılmaları gerekebilir (Thachil *et al.* 2020). Kontrendikasyonların yokluğunda, hastanede yatan tüm COVİD-19 hastalarına profilaktik bir antikoagülan dozu önerilir. Cheng vd. (2020), üre ≥ 4,6 mmol/L ve D-dimer ≥ 0,845 µg/mL kombinasyonunun, hastane içi ölüm riski yüksek olan hastaları belirlediğini göstermiş olup bu nedenle ciddi COVİD-19 hastaları için güçlü bir risk değerlendirme aracı olduğunu kanıtlayabilir. García-Hernández vd. (2021), COVİD-19 ile hastaneye yatırılan hastalarda venöz tromboembolizmin (VTE) güçlü bir öngördürücüsü olarak D-dimer> 3,0 µg/mL kabulü bulgularıyla SEMI-COVİD-19 kayıtlarını analiz etmiştir. Araştırmacılar, bu eşik değerin venöz tromboembolizm (VTE) için tarama yapılması ve tam doz antikoagülasyona başlanması gerektiği sonucuna varmakta ve tavsiye etmektedirler şekil 4.14 (Auron *et al.* 2022).



Şekil 4.14 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama D-DIMER düzeyleri

Şekil 4.15'de buna karşılık, sonuçlarımız testosteron düzeylerinin COVİD-19 gruplarında başka bir gruba kıyasla en düşük olduğunu göstermektedir.Cinislioglu vd. (2022), COVİD-19 hastalarında kontrol grubuna göre düşük testosteron seviyeleri göstermiş olup bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur. Araştırmacılar, SARS-CoV-2 enfeksiyon durumu ile sekonder hipogonadizm arasında önceden hastaneye başvuru sırasında en şiddetli klinik sonuçları öngören daha düşük testosteron düzeyleri ile bağımsız bir ilişki olduğunu ortaya çıkarmışlardır (Salonia *et al.* 2021). Erkek cinsiyetinin COVİD-19 şiddeti için bir risk faktörü olarak kabul edildiği ve erkeklerin kadınlara kıyasla SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı savunmasızlığını artıran erkeğe özgü faktörler nedeniyle oluşabilecek daha kötü sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir (Farghaly and Makboul 2021).



Şekil 4.15 Çalışma grupları arasında karşılaştırmalı ortalama testosteron düzeyleri

Biolast ve maya probiyotiklerinin CRP ve D-dimer düzeylerini düşürdüğünü, ancak COVİD-19'lu bireylerde probiyotik içermeyen COVİD-19'lu bireylere göre testosteron düzeylerini artırdığını ve bu sonuçların probiyotiklerin inflamasyon, pıhtılaşma ve üreme hormonlarının düzenlenmesinde vücuttaki öneminin keşfedildiği işaret edilmiştir. Ayar vd. (2021), probiyotiklerin inflamatuar süreci olan kişilerde CRP düzeylerinde azalmaya yol açtığını belirtmiş olup ve bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur. Mousavi vd. (2020), sekiz haftadan fazla günlük probiyotik yoğurt tüketiminin aşırı kilolu kişilerde

serum CRP seviyeleri üzerinde faydalı bir etki gösterdiği sonucuna varmıştır. Veri bulguları, kontrol denemelerinde probiyotik uygulamasının serum IL10 ve TNF-α üzerinde anlamlı bir etkisi olmamasına rağmen serum CRP'sini önemli ölçüde azaltabileceğini göstermektedir (Mazidi *et al.* 2017). Gutiérrez-Castrellón vd. (2022), probiyotiklerin Coronavirüs enfeksiyonu olan kişilerde d-dimer düzeylerinde azalmaya yol açtığından bahsetmiş olup bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur. Benzer şekilde, Zhang vd. (2021) ve Stiksrud vd. (2014) probiyotiklerin viral enfeksiyonlu kişilerde d-dimer düzeylerinin azalmasına yol açtığından bahsetmiştir. Cozzolino vd. (2020), probiyotiklerin infertilitesi olan hastalarda testosteron hormonu seviyelerinin artmasına yol açtığından bahsetmiş olup bu sonuçlar, probiyotiklerin COVİD-19'u olmayan kişilerde kontrol grupları ve COVİD-19'lu kişilere kıyasla yüksek düzeyde testosteron üretimini uyardığını gösteren sonuçlarımızla uyumludur. Lactobacillus Plantarum, inülin veya bunların kombinasyonları ile takviye, testiküler kisspeptin ve androjen reseptörü (AR) ekspresyonunu, Leydig hücre sayısını iyileştirerek ve epididimal sperm hareketliliğini ve canlılığını etkin bir şekilde artırarak erkeklerde T2DM'nin neden olduğu kısırlığı önleyebilir (Rahimiyan-Heravan *et al.* 2020).

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Bu çalışmanın amacı, Koronavirüs hastalarında probiyotiklerin spesifik biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisini araştırmaktır. İmmünolojik düzeydeki bulgularımız, Koronavirüs hastalarında bağışıklık yanıtındaki artışa bağlı olarak IgM ve IgG düzeylerinde artış olduğunu ortaya koymuştur. Probiyotikler ve mayanın COVİD-19'lu kişilerde IgM ve IgG antikorları düzeyinde bağışıklığı değiştirmede faydalı olduğu bulunmuştur, çünkü bu probiyotikler, probiyotik kullanmayan COVİD-19'lu kişilerde daha az anti-COV-2 IgM antikoru ve daha yüksek anti-COV-2 IgG antikorları ile sonuçlanmıştır. Biyokimyasal testlerin sonuçlarına göre COVİD-19 grupları diğer gruplara göre daha yüksek glikoz, üre ve kreatinin seviyelerine sahip olmuştur. Verilerimiz ayrıca COVİD-19 hastalarının yüksek glikoz seviyelerine sahip olduğunu göstermektedir. Diabetes mellitus, COVİD-19 hastalarında hastalığın şiddetindeki artış ve daha yüksek ölüm riski ile bağlantılıdır. Ayrıca, Koronavirüs bulaşmış kişilerde böbreklerin çalışmasında bir problemin yanı sıra böbreklerde erken bozulma olma ihtimali yüksek olmakla birlikte, COVİD-19 hastalarında akut böbrek hasarı potansiyeli hariç tutulmuştur. Probiyotikler ve mayanın, COVİD-19'lu kişilerde glikoz, üre ve kreatinin düzeylerini yönetmede etkili olduğu bulunmuştur, çünkü bu probiyotikler, probiyotikleri olmayan COVİD-19'lu kişilerde glikoz, üre ve kreatinin'i azaltmıştır. COVİD-19 grupları, diğer gruplara göre daha düşük albümin seviyelerine sahiptir. COVİD-19 hastalarında probiyotik ve mayanın probiyotik veya kontrol almayan COVİD-19 hastalarına kıyasla protein ve albümin düzeylerini artırdığı bulunmuş ve bu bulgular probiyotiklerin protein düzenlemesindeki rolünü araştırmıştır.

Karaciğer fonksiyonu açısından, COVİD-19 grupları en yüksek ortalama AST, ALT, ALP, LDH ve Ferritin seviyelerine sahip olmuştur. COVİD-19 enfeksiyonunun bir komplikasyonunu veya enfeksiyonunu tedavi etmek amacıyla kullanılan ilaçlara karşı olumsuz bir ilaç reaksiyonu, karaciğer bozukluğuna neden olabilir. Hastanede yatan hastalar, karaciğer hastalığı olsun ya da olmasın, karaciğer hasarına daha yatkındır. Yapılan bir çalışma, hastanelerde hastaneye kaldırılan hafif ila şiddetli COVİD-19'lu

erkeklerde karaciğer enzimlerinde, AST ve ALT'de önemli bir artış bulmuştur. Öte yandan, bilirubin seviyesi önemli ölçüde artmıştır. Solunum yetmezliği veya akut solunum sıkıntısı sendromu olan hastalar için yüksek LDH seviyesi erken tanı anlamına gelmektedir. COVİD-19'lu kişilerde probiyotikler ve maya, COVİD-19'u olmayan kişilere göre daha düşük AST, ALT, ALP, LDH ve Ferritin seviyelerine neden olmaktadır. Bu bulgular probiyotikler olmadan mümkün olmamakla beraber, bu durum da probiyotiklerin karaciğer fonksiyon parametrelerini modüle etmedeki rolünü göstermektedir. Probiyotikler ve prebiyotikler, karaciğer hastalığı olan bireylerin karaciğer enzimlerini (AST, ALT, ALP), LDH ve lipid profilini iyileştirmelerine yardımcı olabilir. Bulgularımıza göre, COVİD-19 grupları diğer gruplara göre daha yüksek CRP ve d-dimer seviyelerine sahip olmuştur. Artan bir CRP seviyesi, şiddetli COVİD-19 ile bağlantılı olmuştur. Kandaki CRP'yi artırmaya yönelik hızlı yaklaşım göz önüne alındığında, serum CRP ölçümü için zaman çerçevesi çok önemli olmuştur. Yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, kilo, kolesterol düzeyleri, kan basıncı ve karaciğer hasarı gibi birçok faktör serum C-reaktif protein düzeylerini etkileyebilir. Kandaki C-reaktif protein düzeyini değerlendirirken, birkaç husus göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, son araştırmalar, COVİD-19 hastalarının ilerlemesini izlemek ve iyileştirmek için kan C-reaktif protein seviyelerinin kullanılabileceğini önermektedir.

Çoğunlukla testislerden, daha az miktarda da adrenal korteksten salgılanan anabolik hormon testosteron, erkek cinsiyeti için en kritik hormonlardan biridir. Erkeklerin toplam günlük testosteron üretimi kadınlardan yaklaşık 20 kat daha yüksek olmasına rağmen, kadınların yumurtalıkları da testosteron salgılar. Sonuç olarak, erkeklerin kanlarında kadınlara göre 8 kat daha yüksek testosteron seviyesi vardır. COVİD-19 sırasında SARS-CoV-2 enfeksiyonu, Sertoli ve Leydig hücrelerinde eksprese edilen ACE2'ye bağlanarak testislere zarar vererek testosteron üretiminin inhibisyonuna ve azalmasına neden olabilir. Tedavi gören insanlarda, probiyotiklerin ve mayanın CRP ve D-dimer düzeylerini düşürdüğü, ancak probiyotikli COVİD-19 hastalarında probiyotik içermeyen COVİD-19 hastalarına kıyasla testosteron düzeylerinin yükseldiği işaret edilmiş olup bu bulgular probiyotiklerin iltihaplanma, pıhtılaşma, üreme ve Testosteron üretimini iyileştirmedeki rolünü araştırmıştır.

5.2 Öneriler

1. Ülkedeki Koronavirüsün gelişimini takip etmekten sorumlu Sağlık Kurulu'nun tavsiyelerine uymak
2. Koronavirüsün yayılmasını sınırlamak veya enfeksiyonla ilişkili semptomları azaltmak için mevcut aşıları almak.
3. Koronavirüs hastalarının, hastalığın etkilerini ve enfeksiyon semptomlarını azaltmak için tedavi rejimine probiyotikler eklenmelidir.
4. Riskleri belirlemek ve klinik önlemleri ve tedavileri uygulamak için virüs bulaşmışken diğerlerinin yanı sıra bu çalışmada kullanılan laboratuvar testlerini gerçekleştirilmelidir. Değişikliklerin devam etmemesini sağlamak için virüs tedavi edildikten sonra bile laboratuvar testleri yapılmalıdır.
5. Salgının mevcut salgını göz önüne alındığında, hastalar ve hasta olmayanlar, süt ürünleri ile takviye edilmiş dengeli bir diyet yapmalıdır.
6. Solunum yolu hastalıklarında terapötik faydalarını doğrulamak için probiyotikler üzerinde daha fazla klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

Önerdiğimiz Çalışmalar

1. Biyokimya testleri ve diğer biyolojik araştırmalar yoluyla, probiyotiklerin tip 2 kan şekeri olan Corona hastaları üzerindeki etkisinin araştırılması
2. Aşılı ve korumasız korona hastalarının biyokimya testlerinin karşılaştırılması.
3. Korona hastalarında koronavirüsün böbrekler üzerindeki etkisinin yanı sıra böbrek yetmezliği riskinin şiddeti.
4. Solunum bozuklukları olan hastalarda probiyotiklerin insan vücudunun bağışıklık sistemi üzerindeki etkisi.

KAYNAKLAR

Aarti, C., Martina, C. and Khusro, A. 2021. Antimycobacterial, Anticancer, and Antiviral properties of Probiotics: An overview. Microbes and Infectious Diseases, 2(4): 662-671.

Abbas, C.A. 2006. Production of Antioxidants, aromas, colors, flavors, and vitamins by Yeasts. In The Yeast Handbook: Yeasts in Food and Beverages. Springer- Verlag, 2: 285-334.

Abdul-Amir, A. S. and Hafidh, R. R. 2020. The possible immunological pathways for the variable Immunopathogenesis of COVİD-19 Infections Among Healthy adults, the elderly, and children. Electron Journal of General Medicine, 17: 202-212.

Ad'hiah, A. H., Al-Bayatee, N. T. and Ahmed, A. A. 2021. Coronavirus disease 19 and risk of hyperglycemia among Iraqi patients. Egyptian Journal of Medical Human Genetics, 22(1): 1-4.

Adams, M. R. and Hall, C. J. 1988. Growth inhibition of foodborne pathogens by lactic and acetic acids and their mixtures. Int. J. Food Sci. Technol., 23: 287 – 292.

Adams, M. R. and Nicloaides, L. 1997. Review of the different Foodborne Pathogens to Fermentation. J. Food. Control, 8: 227–239.

Ahlawat, S. and Sharma, K. K. 2020. Immunological coordination between gut and lungs in SARS-CoV-2 infection. Virus Res., 286: 6-12.

Akabanda, F., Owusu-Kwarteng, J., Tano-Debrah, K., Glover, R. L., Nielsen, D. S. and Jespersen, L. 2013. Taxonomic and Molecular characterization of lactic acid Bacteria and Yeasts in nunu, a Ghanaian fermented milk product. Food Microbiology, 34(2): 277-283.

Akelma, A. Z. ve Topçu, Z. İ. K. 2016. Probiotics and Allergic Diseases. World Journal of Immunology, 6(1): 75-82.

Akure, A. 2020. Probiotics and COVİD-19: is there any link?. Lett. Appl. Microbiol, 71 (3): 229–234.

Al Kassaa, I., Hober, D., Hamze, M., Chihib, N. E. and Drider, D. 2014. Antiviral potential of lactic acid Bacteria and their Bacteriocins. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 6(3): 177-185.

Al-Ansari, M. M., Sahlah, S. A., AlHumaid, L. and Singh, A. R. 2021. Probiotic lactobacilli: Can be a remediating supplement for Pandemic COVİD-19. A review. Journal of King Saud University-Science, 33(2): 101286.

Alatriste, P. V. M., Arronte, R. U., Espinosa, C. O. G. and Cuevas, M. D. L. Á. E. 2014. Effect of Probiotics on human blood urea levels in patients with Chronic Renal Failure. Nutricion Hospitalaria, 29(3): 582-590.

Ali, A. M. and Kunugi, H. 2021. Approaches to nutritional screening in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVİD-19). International Journal of Environmental Research and Public Health, 18(5): 2772.

Ali, N. 2020. "Relationship between COVİD-19 Infection and Liver Injury: a review of recent data. Frontiers in Medicine, 2: 450-458.

Almazán, F., Sola, I., Zuñiga, S., Marquez-Jurado, S., Morales, L., Becares, M. and Enjuanes, L. 2014. Reprint of: Coronavirus reverse genetic systems: Infectious Clones and Replicons. Virus research, 194: 67-75.

Aloisio, E., Chibireva, M., Serafini, L., Pasqualetti, S., Falvella, F. S., Dolci, A. Panteghini, M. 2020. A comprehensive appraisal of laboratory Biochemistry tests as major predictors of COVİD-19 severity. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 144(12): 1457-1464.

Alqahtani, S. A. and Schattenberg, J. M. 2020. Liver injury in COVİD-19: The current evidence. United European Gastroenterology Journal, 8(5): 509-519.

Altenhoefer, A., Oswald, S., Sonnenborn, U., Enders, C., Schulze, J., Hacker, J., Oelschlaeger, T.A. 2004. The Probiotic Escherichia coli strain Nissle 1917 interferes with invasion of human intestinal epithelial cells by different enteroinvasive Bacterial Pathogens. FEMS Immunol. Med. Microbiol, 40: 223–229.

Amanat, F., Stadlbauer, D., Strohmeier, S., Nguyen, T. H., Chromikova, V., McMahon, M. and Krammer, F. 2020. A Serological assay to detect SARS-CoV-2 Seroconversion in Humans. Nature Medicine, 26(7): 1033-1036.

Amorim, J.C., Piccoli, R.H. and Duarte, W.F. 2018. Probiotic potential of yeasts isolated from pineapple and their use in the elaboration of Potentially Functional Fermented Beverages. Food Res Int., 107: 518-527.

Annan, N.T., Poll, L., Sefa, D.S., Plahar, W.A. and Jakobsen, M. 2003. Influence of starter culture combinations of Lactobacillus fermentum, Saccharomyces cerevisiae, and Candida krusei on aroma in Ghanaian maize dough fermentation. Eur J Food Res Tec., 216: 377–384.

Antunes, A.E.C., Vinderola, G., Xavier-Santos, D. and Sivieri, K. 2020. The potential contribution of beneficial Microbes to face the COVİD-19 Pandemic. Food Res. Int., 2: 130-136.

Anwar, F., Altayb, H.N., Al-Abbasi, F.A., Al-Malki, A.L., Kamal, M.A. and Kumar, V. 2020. Antiviral effects of Probiotic Metabolites on COVİD-19. J. Biomol. Struct. Dyn., 3: 1–10.

Appleby, R. N. and Walters, J. R. 2014. The role of bile acids in Functional GI Disorders. Neurogastroenterology and Motility, 26(8): 1057-1069.

Athari, S. Z., Mohajeri, D., Nourazar, M. A. and Doustar, Y. 2020. Updates on coronavirus (COVİD-19) and Kidney. Journal of Nephropathology, 9(4): 3-9.

Atlas, R. M.; Parks, L, C. and brown. A. E. 1995. Laboratory Manual of Experimental Microbiology. Mosby year Book Inc., 320 page, USA.

Auclair, J., Frappier, M. and Millette, M. 2015. Lactobacillus acidophilus CL1285, Lactobacillus casei LBC80R, and Lactobacillus rhamnosus CLR2 (Bio-K+): characterization, manufacture, mechanisms of action, and quality control of a specific Probiotic combination for primary prevention of Clostridium Difficile Infection. Clinical Infectious Diseases, 60: 135-143.

Auron, M., Aguilar, M. P. and Cameron, S. J. 2022. COVİD-19 and Elevated D-Dimer: A Tale of Caution. Journal of General Internal Medicine, 6: 1-2.

Ayar, M., Öğünç, Y. T. and Üstün-Aytekin, Ö. 2021. The Effect of Probiotic Supplements on C-Reactive Protein, Lipid Profile and Body Composition in Elite Greco-Roman Wrestlers. J. Food Sci. Nutr., 7: 2-5.

Backer, J. A., Klinkenberg, D. and Wallinga, J. 2020. Incubation period of 2019 novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. Eurosurveillance, 25(5): 11-16.

Bahreini-Esfahani, N. and Moravejolahkami, A. R. 2020. Can Synbiotic dietary patterns predict Lactobacillus strains in breast milk?. Breastfeeding Medicine, 15(6): 387-393.

Bai, Y., Yao, L., Wei, T., Tian, F., Jin, D. Y., Chen, L. and Wang, M. 2020. Presumed Asymptomatic Carrier Transmission of COVİD-19. Jama, 323(14): 1406-1407.

Bassoli, C., Oreni, L., Ballone, E., Foschi, A., Perotti, A., Mainini, A. and Milazzo, L. 2021. Role of Serum Albumin and Proteinuria in Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia. International Journal of Clinical Practice, 75(4): 10-23.

Baumann, B. C., MacArthur, K. M. and Baumann, J. C. 2016. Emotional support Animals on Commercial flights: a risk to allergic patients. The Lancet Respiratory Medicine, 4(7): 544-545.

Behrouz, V., Aryaeian, N., Zahedi, M. J. and Jazayeri, S. 2020. Effects of Probiotic and Prebiotic supplementation on metabolic parameters, liver aminotransferases, and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: A randomized Clinical Trial. Journal of Food Science, 85(10): 3611-3617.

Belen-Apak, F. B. and Sarialioglu, F. 2020. The old but new: Can unfractioned heparin and low Molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by Inhibition of Host Cell Proteases?. Medical Hypotheses, 142: 104-109.

Bellomo, R., Kellum, J. A. and Ronco, C. 2012. Acute Kidney Injury. The Lancet, 380(9843): 756-766.

Bertolini, A., van de Peppel, I. P., Bodewes, F. A., Moshage, H., Fantin, A., Farinati, F. and Peserico, G. 2020. Abnormal liver function tests in patients with COVİD-19: relevance and potential pathogenesis. Hepatology, 72(5): 1864-1872.

Bhargava, A., Fukushima, E. A., Levine, M., Zhao, W., Tanveer, F., Szpunar, S. M. and Saravolatz, L. 2020. Predictors for severe COVİD-19 Infection. Clinical Infectious Diseases, 71(8): 1962-1968.

Bhaskar, S., Sinha, A., Banach, M., Mittoo, S., Weissert, R., Kass, J. S. and Kutty, S. 2020. Cytokine storm in COVİD-19—Immunopathological mechanisms, Clinical considerations, and therapeutic approaches: the reprogram consortium position paper. Frontiers in Immunology, 11: 13-19.

Bhimraj, A., Morgan, R. L., Shumaker, A. H., Lavergne, V., Baden, L., Cheng, V. C., Edwards, K. M., Gandhi, R., Muller, W. J., O, Horo, J. C., Shoham, S., Murad, M. H., Mustafa, R. A., Sultan, S. and Falck-Ytter, Y. 2020. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with

COVİD- 19. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 1: 55-62.

Bohlouli, J., Namjoo, I., Borzoo-Isfahani, M., Kermani, M. A. H., Zehi, Z. B. and Moravejolahkami, A. R. 2021. Effect of Probiotics on oxidative stress and inflammatory status in Diabetic Nephropathy: A systematic review and meta-Analysis of Clinical Trials. Heliyon, 7(1): 30-36.

Bolivar-Telleria, M., Turbay, C., Favarato, L., Carneiro, T., de Biasi, R. S., Fernandes, A. A. R. and Fernandes, P. 2018. Second-generation Bioethanol from Coconut husk. BioMed Research International, 3: 21-26.

Borriello, S. P., Hammes, W. P., Holzapfel, W., Marteau, P., Schrezenmeir, J., Vaara, M. and Valtonen, V. 2003. Safety of Probiotics that contain Lactobacilli or Bifidobacteria. Clinical Infectious Diseases, 36(6): 775-780.

Botes, M., Loos, B., van Reenen, C.A. and Dicks, L.M.T. 2008. Adhesion of the Probiotic strains Enterococcus mundtii ST4SA and Lactobacillus Plantarum 423 to Caco-2 cells under conditions simulating the intestinal tract, and in the presence of Antibiotics and Anti-inflammatory Medicaments. Arch. Microbiol, 190: 573–584

Bottari, B., Castellone, V. and Neviani, E. 2020. Probiotics and COVİD-19. Int. J. Food Sci. Nutr., 12: 1-7.

Buchanan, R. E. and Gibbons, N. E. 1974. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. The Williams and Wilkins Comp, 36 page, USA.

Buttris, J. 1997. Nutritional properties of terminate milk product. International Journal of Dairy Technology; 50(1): 21-27.

Casida Jr, L. E. 1968. Amylases. Industrial Microbiology. John Wiley and Sons, Inc., 3: 395-398.

Chai, W., Burwinkel, M., Wang, Z., Palissa, C., Esch, B., Twardziok, S. and Schmidt, M. F. 2013. Antiviral effects of a Probiotic Enterococcus faecium strain against transmissible gastroenteritis coronavirus. Archives of Virology, 158(4): 799-807.

Chan, J. F. W., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K. W., Chu, H., Yang, J. and Yuen, K. Y. 2020. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. The lancet, 395(10223): 514-523.

Chan, P. A., Robinette, A., Montgomery, M., Almonte, A., Cu-Uvin, S., Lonks, J. R. and Hardy, E. J. 2016. Extragenital infections caused by Chlamydia Trachomatis and Neisseria Gonorrhoeae: a review of the literature. Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology, 3: 22-28.

Chan, V. W. S., Chiu, P. K. F., Yee, C. H., Yuan, Y., Ng, C. F. and Teoh, J. Y. C. 2021. A systematic review on COVİD-19: Urological Manifestations, Viral RNA detection and special Considerations in Urological Conditions. World Journal of Urology, 39(9): 3127-3138.

Chandra, I., Kosters, A., Sethi, G., Kunnunmakkara, A.B., Aggarwal, B.B., Versalovic, J. 2008. Probiotic Lactobacillus reuteri promotes TNF-induced apoptosis in human myeloid leukemia-derived cells by modulation of NF-kB and MAPK signaling. Cell. Microbiol, 10: 1442–1452.

Cheikhyoussef, A., Pogor, N., Chen, W., Zhang, H. 2008. Antimicrobial proteinaceous compounds obtained from Bifidobacteria: from production to their Application. Int. J. Food Microbiol, 125: 215–222.

Chen, L. S., Ma, Y., Maubois, J. L., He, S. H., Chen, L. J. and Li, H. M. 2010. Screening for the potential Probiotic yeast strains from raw milk to assimilate cholesterol. Dairy Science and Technology, 90(5): 537-548.

Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y. and Zhang, L. 2020. Epidemiological and Clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel Coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The lancet, 395(10223): 507-513.

Chen, X., Yang, G., Song, J. H., Xu, H., Li, D., Goldsmith, J. and Kelly, C. P. 2013. Probiotic Yeast inhibits vegfr signaling and Angiogenesis in Intestinal Inflammation. PLoS One, 8(5): 3-6.

Cheng, A., Hu, L., Wang, Y., Huang, L., Zhao, L., Zhang, C. and Liu, Q. 2020. Diagnostic Performance of Initial Blood Urea Nitrogen Combined with D-dimer levels for predicting in-Hospital Mortality in COVİD-19 Patients. International Journal of Antimicrobial Agents, 56(3): 106-110.

Cheng, L., Li, H., Li, L., Liu, C., Yan, S., Chen, H. and Li, Y. 2020. Ferritin in the Coronavirus Disease 2019 (COVİD-19): a systematic review and Meta-Analysis. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 34(10): 6-9.

Chi, Z. M., Liu, G., Zhao, S., Li, J. and Peng, Y. 2010. Marine Yeasts as Biocontrol agents and producers of Bio-products. Applied Microbiology and Biotechnology, 86(5): 1227-1241.

Choi, W., Moniruzzaman, M., Bae, J., Hamidoghli, A., Lee, S., Choi, Y. H. and Bai, S. C. 2022. Evaluation of Dietary Probiotic Bacteria and Processed Yeast (GroPro-Aqua) as the Alternative of Antibiotics in Juvenile Olive Flounder Paralichthys Olivaceus. Antibiotics, 11(2): 112-129.

Cinislioglu, A. E., Cinislioglu, N., Demirdogen, S. O., Sam, E., Akkas, F., Altay, M. S. and Ozbey, I. 2022. The relationship of serum testosterone levels with the Clinical course and prognosis of COVİD-19 Disease in male Patients: A Prospective Study. Andrology, 10(1): 24-33.

Cleusix, V., Lacroix, C., Vollenweider, S. and Le Blay, G. 2008. Glycerol induces reuterin production and decreases the Escherichia Coli Population in an in Vitro model of colonic fermentation with Immobilized Human Feces. Fems Microbiol., 63: 56–64.

Colavita, F., Lapa, D., Carletti, F., Lalle, E., Bordi, L., Marsella, P. and Castilletti, C. 2020. SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVİD-19 in Italy with prolonged Viral RNA Detection. Annals of Internal Medicine, 173(3): 242-243.

Collado, M.C., Grzeskowiak, L., Salminen, S.2007a. Probiotic strains and their combination Inhibit in Vitro Adhesion of Pathogens to Pig Intestinal Mucosa. Curr. Microbiol., 55: 260–265.

Collado, M.C., Meriluoto, J., Salminen, S. 2007b. Role of commercial Probiotic strains against human Pathogen Adhesion to Intestinal Mucus. Lett. Appl. Microbiol., 45: 454–460.

Collins, M. D. and Gibson, G. R. 1999. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: Approaches for Modulating the Microbial Ecology of the gut. The American Journal of Clinical Nutrition, 69(5): 1052-1057.

Collins, M. D.; Farrow, J. A.; Philips, B. A. and Jones, D. 1987. Classification of Lactobacillus and some catalase-negative sporogenous, rod-shaped Bacteria from Poultry in a Genus, a Cyanobacterium. Int. J. Syst. Bacteriol.37:310 -316.

Conte, L. and Torraldo, D. M. 2020. Targeting the gut–lung Microbiota axis by means of a high-fibre diet and Probiotics may have Anti-inflammatory effects in COVİD-19 infection. Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 14: 32-36.

Conti, C., Malacrino, C. and Mastromarino, P. 2009. Inhibition of herpes Simplex Virus type 2 by Vaginal Lactobacilli. J Physiol Pharmacol, 60(6): 19-26.

Cords, B. R. and Sanitizers, D. G. R. 1993. Halogens, Surface-active Agents and Peroxides: Antimicrobials in Foods. PM and Branen, 3: 6-8.

Corr, S.C., Li, Y., Riedel, C.U., O'Toole, P.W., Hill, C., Gahan, C.G.M. 2007. Bacteriocin Production as a Mechanism for the Antiinfective Activity of Lactobacillus Salivarius UCC118. Proc. Natl. Acad. Sci., 104: 7617–7621.

Cozzolino, M., Vitagliano, A., Pellegrini, L., Chiurazzi, M., Andriasani, A., Ambrosini, G. and Garrido, N. 2020. Therapy with Probiotics and Synbiotics for the Polycystic Ovarian Syndrome: a Systematic review and Meta-Analysis. European Journal of Nutrition, 59(7): 2841-2856.

Cui, Z., Merritt, Z., Assa, A., Mustehsan, H., Chung, E., Liu, S. and Arora, S. 2021. Early and Significant Reduction in C-Reactive Protein Levels After Corticosteroid Therapy Is Associated With Reduced Mortality in Patients With COVİD-19. Journal of Hospital Medicine, 16(3): 142-148.

Czerucka, D. and Rampal, P. 2019. Diversity of Saccharomyces Boulardii CNCM I-745 mechanisms of action Against Intestinal Infections. World Journal of Gastroenterology, 25(18): 21-28.

Czerucka, D., Piche, T. and Rampal, P. 2007. Yeast as Probiotics–Saccharomyces Boulardii. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 26(6): 767-778.

D'Angelo, C., Reale, M. and Costantini, E. 2017. Microbiota and Probiotics in Health and HIV Infection. Nutrients, 9(6): 12-16.

Dargahi, N., Johnson, J., Donkor, O., Vasiljevic, T. and Apostolopoulos, V. 2019. Immunomodulatory Effects of Probiotics: Can they be used to treat Allergies and Autoimmune Diseases?. Maturitas, 119: 25-38.

De Almada, C. N., Nunes De Almada, C., Martinez, R. C. and Sant'ana Ade, S. 2015. Characterization of the Intestinal Microbiota and its interaction with Probiotics and Health Impacts. Appl Microbiol Biotechnol., 99: 4175-4199.

De Vuyst, L. and Vandamme, E. J. 2012. Bacteriocins of lactic acid Bacteria: Microbiology, Genetics and Applications. Springer., 235 page, Belgium.

D'Ettorre, G., Ceccarelli, G., Marazzato, M., Campagna, G., Pinacchio, C., Alessandri, F. and Mastroianni, C. M. 2020. Challenges in the Management of SARS-CoV2 Infection: the role of oral Bacteriotherapy as Complementary Therapeutic strategy to avoid the progression of COVİD-19. Frontiers in Medicine, 7: 389-392.

Dhar, D. and Mohanty, A. 2020. Gut Microbiota and COVİD-19-possible link and Implications. Virus research, 285: 12-16.

Dietzen, D. J. 2020. Unleashing the Power of Laboratory Developed Tests: Closing gaps in COVİD Diagnosis and beyond, Oxford University Press, 5: 844-846.

Diosma, G., Romanin, D. E., Rey-Burusco, M. F., Londero, A. and Garrote, G. L. 2014. Yeasts from kefir grains: isolation, identification, and Probiotic characterization. World Journal of Microbiology and Biotechnology, 30(1): 43-53.

Dong, L., Tian, J., He, S., Zhu, C., Wang, J., Liu, C. and Yang, J. 2020. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an Infected mother to her Newborn. Jama, 323(18): 1846-1848.

Elli, M., Zink, R., Rytz, A., Reniero, R., Morelli, L. 2000. Iron requirement of Lactobacillus spp.in completely Chemically Defined Growth Media. J. Appl. Microbiol., 88: 695–703.

El-Mekawy, A., M Hegab, H., el-Baz, A. and M Hudson, S. 2014. Fabrication and characterization of fungal chitosan-SAP Membranes for Hemostatic Application. Current Biochemical Engineering, 1(1): 75-82.

Etchepare, M. D. A., Barin, J. S., Cichoski, A. J., Jacob-Lopes, E., Wagner, R., Fries, L. L. M. and Menezes, C. R. D. 2015. Microencapsulation of Probiotics Using Sodium Alginate. Ciência Rural, 45: 1319-1326.

Eurosurveillance Editorial Team. 2020. Latest updates on COVİD-19 from the European Centre for Disease Prevention and Control. Eurosurveillance, 25(6): 13-16.

Farghaly, S. and Makboul, M. 2021. Correlation between age, sex, and severity of Coronavirus disease-19 based on chest computed Tomography severity scoring system. Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 52(1): 1-8.

Feng, Z., Wang, Y. and Qi, W. 2020. The small intestine, an underestimated site of SARS-CoV-2 infection: from Red Queen effect to Probiotics. Preprints, 1: 16-20.

Figueroa-González, I., Cruz-Guerrero, A. and Quijano, G. 2011. The Benefits of Probiotics on Human Health. J Microbial Biochem Technol S, 1: 1948-5948.

Fleming, H. P., McFeeters, R. F. and Daeschel, M. A. 2018. The Lactobacilli, Pediococci, and Leuconostocs: vegetable products. In Bacterial starter Cultures for Foods. CRC Press, 3: 97-118.

Folkman, J. 2007. Angiogenesis: an organizing principle for Drug Discovery?. Nature Reviews Drug Discovery, 6(4): 273-286.

Forsman, R. W. 1996. "Why is the Laboratory an afterthought for managed care Organizations?". Clinical Chemistry, 42(5): 813-816.

Galanopoulos, M., Doukatas, A. and Gazouli, M. 2020. Origin and Genomic Characteristics of SARS-CoV-2 and its Interaction with Angiotensin Converting Enzyme type 2 receptors, focusing on the Gastrointestinal Tract. World Journal of Gastroenterology, 26(41): 30-35.

García-Hernández, Y., Rodríguez, Z., Brandão, L. R., Rosa, C. A., Nicoli, J. R., Iglesias, A. E. and Halaihel, N. 2012. Identification and in vitro screening of avian Yeasts for use as Probiotic. Research in Veterinary Science, 93(2): 798-802.

Gaya, P. I. L. A. R., Medina, M. A. R. G. A. R. I. T. A. and Nuñez, M. A. N. U. E. L. 1991. Effect of the lactoperoxidase system on Listeria Monocytogenes Behavior in raw milk at refrigeration temperatures. Applied and Environmental Microbiology, 57(11): 3355-3360.

Gbassi, G. K. and Vandamme, T. 2012. Probiotic Encapsulation Technology: from Microencapsulation to release into the gut. Pharmaceutics, 4(1): 149-163.

Geier, M.S., Butler, R.N., Howarth, G.S. 2006. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. A role in Chemoprevention of Colorectal Cancer?. Cancer Biol. Ther., 5: 1265–1269

Gholami, A., Dabbaghmanesh, M. H., Ghasemi, Y., Talezadeh, P., Koohpeyma, F. and Montazeri-Najafabady, N. 2020. Probiotics Ameliorate Pioglitazone-associated Bone loss in Diabetic rats. Diabetology and Metabolic Syndrome, 12(1): 1-10.

Ghoneim, M. A. and Moselhy, S. S. 2014. Impact of Probiotic-supplemented diet on the expression level of lactate Dehydrogenase in the Leukocytes of Rabbits. Toxicology and Industrial Health, 30(3): 225-232.

Giannini, E. G. Testa, R. and Savarino, V. 2005. Liver Enzyme Alteration: a Guide for Clinicians. Cmaj, 172(3): 367-379.

Gil-Rodríguez, A. M., Carrascosa, A. V. and Requena, T. 2015. Yeasts in Foods and Beverages: In vitro characterisation of Probiotic Traits. LWT-Food Science and Technology, 64(2): 1156-1162.

Goldstein, E. J. C., Johnson, S. J., Maziade, P. J., Evans, C. T., Sniffen, J. C., Millette, M. and McFarland, L. V. 2017. Probiotics and prevention of Clostridium Difficile Infection. Anaerobe, 45: 114-119.

Golowczyc, M.A., Mobili, P., Garrote, G.L., Abraham, A.G. and De Antoni, G.L. 2007. The protective action of Lactobacillus kefir carrying S-layer protein Against Salmonella Enterica Serovar Enteritidis. Int. J. Food Microbiol., 118: 264–273.

Gómez-Pastora, J. Weigand, M., Kim, J., Wu, X., Strayer, J., Palmer, A. F. and Chalmers, J. J. 2020. Hyperferritinemia in critically ill COVİD-19 patients–is ferritin the product of Inflammation or a Pathogenic Mediator?. Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry, 509: 243-249.

Gorbach, S.L. 2002. Probiotic in the third millennium. Digest. Liver Dis. 34 :2–7.

Gould, G. W. 1991. Antimicrobial Compound. Biotechnology and food Ingredients, 3: 461-482.

Gralinski, L. E. and Baric, R. S. 2015. Molecular Pathology of Emerging Coronavirus Infections. The Journal of Pathology, 235(2): 185-195.

Grayson, M. H., Camarda, L. E., Hussain, S. R. A., Zemple, S. J., Hayward, M., Lam, V. And Salzman, N. H. 2018. Intestinal Microbiota Disruption reduces regulatory T cells and increases Respiratory Viral infection mortality through increased IFN Production. Frontiers in Immunology, 9: 15-21.

Grifoni, A., Weiskopf, D., Ramirez, S., Oran, D., Topol, E., Grifoni, A. and Sette, A. 2020. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nature Medicine, 26(4): 450-452.

Große, C., Scherer, J., Koch, D., Otto, M., Taudte, N., Grass, G., 2006. A new ferrous iron-uptake transporter, EfeuU (YcdN), from Escherichia coli. Mol. Microbiol, 62: 120–131.

Grover, S., Rashmi, H. M., Srivastava, A. K. and Batish, V. K. 2012. Probiotics for human health–new innovations and emerging trends. Gut pathogens, 4(1): 1-14.

Groves, H. T., Higham, S. L., Moffatt, M. F., Cox, M. J. and Tregoning, J. S. 2020. Respiratory Viral infection alters the gut Microbiota by Inducing Inappetence. MBio, 11(1): 16-19.

Grozdanov, L., Raasch, C., Schulze, J., Sonnenborn, U., Gottschalk, G., Hacker, J., Dobrindt, U. 2004. Analysis of the Genome Structure of the non-Pathogenic Probiotic Escherichia Coli Strain Nissle 1917. J. Bacteriol., 186: 5432–5441.

Gurung, A. B., Ali, M. A., Lee, J., Farah, M. A. and Al-Anazi, K. M. 2020. Structure-based virtual screening of phytochemicals and repurposing of FDA approved antiviral drugs unravels lead Molecules as Potential Inhibitors of Coronavirus 3C-like Protease Enzyme. Journal of King Saud University-Science, 32(6): 2845-2853.

Gutiérrez-Castrellón, P., Gandara-Martí, T., Abreu Y Abreu, A. T., Nieto-Rufino, C. D., López-Orduña, E., Jiménez-Escobar, I. and Espadaler-Mazo, J. 2022. Probiotic Improves Symptomatic and Viral clearance in COVİD19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. Gut Microbes, 14(1): 2018899.

Haddadin, M. S., Mbdulrahim; Odetellah, N. and Robinson, K. 1997. A proposed protocol for chicken suitability of Lactobacillus Acidophilus. Culture for use during feeding trial with chicken. Tropic. Sci., 37: 16 – 20.

Hamilton, M. J. M. T.; G. R. Gibson and W. Bruck. 2003. Some insight into the derivation and early uses of the word Probiotic. Br. J. Nutr., 90: 845.

Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. V. and van Goor, H. 2004. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS Coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 203(2): 631-637.

Han, C., Duan, C., Zhang, S., Spiegel, B., Shi, H., Wang, W. and Hou, X. 2020. Digestive symptoms in COVİD-19 patients with mild disease severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA testing, and outcomes. The American Journal of Gastroenterology, 2: 63-68.

Han, M. K., McLaughlin, V. V., Criner, G. J. and Martinez, F. J. 2007. Pulmonary Diseases and the Heart. Circulation, 116(25): 2992-3005.

Hanson, L., VandeVusse, L., Jerme, M., Abad, C. L. and Safdar, N. 2016. Probiotics for treatment and prevention of urogenital infections in women: a systematic review. Journal of Midwifery and Women's Health, 61(3): 339-355.

Hatoum, R., Labrie, S. and Fliss, I. 2012. Antimicrobial and probiotic properties of Yeasts: from fundamental to novel applications. Frontiers in Microbiology, 3: 421.

Hellström, A. M., Almgren, A., Carlsson, N. G., Svanberg, U. and Andlid, T. A. 2012. Degradation of phytate by Pichia kudriavzevii TY13 and Hanseniaspora guilliermondii TY14 in Tanzanian togwa. International Journal of food Microbiology, 153(1-2): 73-77.

Henry, B. M., Benoit, S. W., de Oliveira, M. H. S., Hsieh, W. C., Benoit, J., Ballout, R. A. and Lippi, G. 2020. Laboratory abnormalities in children with mild and severe Coronavirus disease 2019 (COVİD-19): a Pooled Analysis and review. Clinical Biochemistry, 81: 1-8.

Hess, P., Altenhofer, A., Khan, A.S., Daryab, N., Kim, K.S., Hacker, J., Oelschlaeger, T.A. 2004. A Salmonella fim homologue in Citrobacter freundii mediates invasion in vitro and crossing of the blood brain barrier in the rat pup model. Infect. Immun., 72: 5298–5307

Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R. B., Flint, H. J., Salminen, S., Calder, P. C. and Sanders, M. E. 2014. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term Probiotic. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 11: 506-514

Hill, D., Sugrue, I., Tobin, C., Hill, C., Stanton, C., Ross, R.P., 2018. The Lactobacillus casei group: History and Health-related Applications. Front. Microbiol, 9: 7-15.

Hirayama, K. and Rafter, J. 2000. The role of Probiotic Bacteria in Cancer Prevention. Microbes Infect.2: 681–686.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T.S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M.A., Drosten, C., Pöhlmann, S., 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell, 181 (2): 271-280.

Holman, N., Knighton, P., Kar, P., O'Keefe, J., Curley, M., Weaver, A. and Valabhji, J. 2020. Risk factors for COVİD-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. The lancet Diabetes and Endocrinology, 8(10): 823-833.

Holshue, M. L., DeBolt, C., Lindquist, S., Lofy, K. H., Wiesman, J., Bruce, H. and Pillai, S. K. 2020. First case of 2019 novel Coronavirus in the United States. New England Journal of Medicine, 2: 5-9.

Holt, J.G; Krieg, N. R. and sneath, P. H. 1999. Berger's manual of determinative Bacteriology. William and Wilkins, 298 page, Philadelphia.

Hotchkiss, J. H., Chen, J. H., and Lawless, H. T. 1999. Combined effects of carbon dioxide addition and barrier films on Microbial and sensory changes in pasteurized milk. J. Dairy Sci., 82: 690- 695.

Hou, H., Wang, T., Zhang, B., Luo, Y., Mao, L., Wang, F. and Sun, Z. 2020. Detection of IgM and IgG Antibodies in patients with Coronavirus Disease 2019. Clinical and Translational Immunology, 9(5): 22-26.

House, W. 2020. Press briefing by members of the President’s Coronavirus task force. The White House, 312 page, USA.

Huang, I., Pranata, R., Lim, M. A., Oehadian, A. and Alisjahbana, B. 2020. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe Coronavirus Disease-2019: a meta-Analysis. Therapeutic Advances in Respiratory Disease, 14: 30-33.

Huang, W., Li, C., Wang, Z., Wang, H., Zhou, N., Jiang, J. and Wang, D. W. 2020. Decreased serum albumin level indicates poor prognosis of COVİD-19 patients: Hepatic Injury Analysis from 2,623 Hospitalized cases. Science China Life Sciences, 63(11): 1678-1687.

Hwaiz, R., Merza, M., Hamad, B., HamaSalih, S., Mohammed, M. and Hama, H. 2021. Evaluation of hepatic Enzymes activities in COVİD-19 Patients. International Immunopharmacology, 97: 107-111.

Iqbal, M. Z., Qadir, M. I., Hussain, T., Janbaz, K. H., Khan, Y. H. and Ahmad, B. 2014. Probiotics and their beneficial effects against various Diseases. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, 27(2): 22-24

Ismail, A., Darwish, O., Tayel, D., Elneily, D. and Elshaarawy, G. 2021. Impact of probiotic intake on the glycemic control, lipid profile, and inflammatory markers among patients with type 2 Diabetes Mellitus. Clinical Diabetology, 10(6): 468-475.

Jäger, R., Zaragoza, J., Purpura, M., Iametti, S., Marengo, M., Tinsley, G. M., Anzalone, A. J., Oliver, J. M., Fiore, W., Biffi, A., Urbina, S., and Taylor, L. 2020. Probiotic

Administration Increases Amino Acid Absorption from Plant Protein: a Placebo-Controlled, Randomized, Double-Blind, Multicenter, Crossover Study. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 12(4): 1330–1339.

Jang, H. J. Lee, N. K. and Paik, H. D. 2019a. Probiotic characterization of Lactobacillus brevis KU15153 showing Antimicrobial and Antioxidant effect Isolated from kimchi. Food Science and Biotechnology, 28(5): 1521-1528.

Jang, H. J., Yu, H. S., Lee, N. K. andPaik, H. D. 2020b. Immune-stimulating effect of Lactobacillus plantarum Ln1 isolated from the traditional Korean Fermented food. Kimchi., 23: 44-47.

Jayawardena, R., Sooriyaarachchi, P., Chourdakis, M., Jeewandara, C., Ranasinghe, P., 2020. Enhancing Immunity in Viral Infections, with special Emphasis on COVİD-19: A review. Diabet. Metabol. Syndrome Clin. Res. Rev., 14 (4): 367–382.

Jespersen, L. 2003. Occurrence and taxonomic characteristics of strains of Saccharomyces cerevisiae Predominant in African Indigenous fermented foods and Beverages. FEMS Yeast Res., 3: 191-200.

Jin, X., Lian, J.S., Hui, J.H., Gao, J., Zheng, L., Zhang, Y.M., Hao, S.R., Jia, H.Y., Cai, H., Zhang, X.L., Yu, G.D., Xu, K.J., Wang, X.Y., Gu, J.Q., Zhang, S.Y., Ye, C.Y., Jin, C.L., Lu, Y.F., Yu, X., Yu, X.P., Yang, Y. 2020. Epidemiological, Clinical, and Virological Characteristics of 74 cases of Coronavirus-Infected disease 2019 (COVİD-19) with Gastrointestinal Symptoms. Gut, 69 (6): 1002-1009.

Joseph, A., Zafrani, L., Mabrouki, A., Azoulay, E. and Darmon, M. 2020. Acute kidney Injury in Patients with SARS-CoV-2 Infection. Annals of Intensive Care, 10(1): 1-8.

Kahraman, M., Ertekin, Y. H. and Satman, I. 2021. The Effects of Kefir on Kidney Tissues and Functions in Diabetic Rats. Probiotics and Antimicrobial Proteins, 13(2): 375-382.

Kang, E. J., Kim, S. Y., Hwang, I. H. and Ji, Y. J. 2013. The effect of probiotics on prevention of common cold: a Meta-Analysis of randomized controlled trial studies. Korean Journal of Family Medicine, 34(1): 2-6.

Kareem, K. Y., Hooi Ling, F., Teck Chwen, L., May Foong, O. and Anjas Asmara, S. 2014. Inhibitory activity of postbiotic produced by strains of Lactobacillus

plantarum using reconstituted media supplemented with inulin. Gut pathogens, 6(1): 1-7.

Karimi, G., Sabran, M. R., Jamaluddin, R., Parvaneh, K., Mohtarrudin, N., Ahmad, Z. and Khodavandi, A. 2015. The anti-obesity effects of Lactobacillus casei strain Shirota versus Orlistat on high fat diet-induced obese rats. Food and Nutrition Research, 59(1): 33-36.

Kariyawasam, K. M. G. M. M., Yang, S. J., Lee, N. K. and Paik, H. D. 2020. Probiotic properties of Lactobacillus brevis KU200019 and synergistic activity with Fructooligosaccharides in Antagonistic Activity Against foodborne Pathogens. Food Science of Animal Resources, 40(2): 295-297.

Kastl Jr, A. J., Terry, N. A., Wu, G. D. and Albenberg, L. G. 2020. The structure and Function of the Human small Intestinal Microbiota: Current Understanding and future Directions. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology, 9(1): 33-45.

Kerry, R. G., Patra, J. K., Gouda, S., Park, Y., Shin, H. S. and Das, G. 2018. Benefaction of Probiotics for Human Health: A review. Journal of Food and Drug Analysis, 26(3): 927-939.

Khalesi, S., Johnson, D. W., Campbell, K., Williams, S., Fenning, A., Saluja, S. and Irwin, C. 2018. Effect of Probiotics and synbiotics consumption on serum concentrations of liver function test Enzymes: a systematic review and Meta-Analysis. European Journal of Nutrition, 57(6): 2037-2053.

Khaneghaha, A. M., Abharib, K., Eş, I., Soaresa, M. B., Oliveiraa, R. B. A., Hosseinib, H., Rezaeie, M., Balthazara, C. F., Silva, R., Cruzd, A. G., Ranadheerah, S. and Sant'anaa, A. S. 2020. Interactions between Probiotics and pathogenic Microorganisms in hosts and foods: A review. Trends in Food Science and Technology, 95: 205-218.

Khatri, I., Tomar, R., Ganesan, K., Prasad, G.S. and Subramanian, S. 2017. Complete Genome Sequence and Comparative Genomics of the Probiotic Yeast Saccharomyces Boulardii. Sci. Rep., 7 (1): 6-11.

Kleter, G., Lammers, W.L. and Vos, E.A. 1984. The influence of PH and Concentration of lactic acid and NaCl on the growth of Clostridium tyrobutyricum in cheese. Neth Milk Dairy. J., 38: 31-41.

Kobyliak, N., Conte, C., Cammarota, G., Haley, A. P., Styriak, I., Gaspar, L. and Kruzliak, P. 2016. Probiotics in Prevention and Treatment of Obesity: a critical view. Nutrition and Metabolism, 13(1): 1-13.

Kullar, R., Johnson, S., McFarland, L. V. and Goldstein, E. J. 2021. Potential roles for Probiotics in the treatment of COVİD-19 patients and prevention of complications associated with increased Antibiotic use. Antibiotics, 10(4): 408.

Kumura, H., Tanoue, Y., Tsukahara, M., Tanaka, T. and Shimazaki, K. 2004. Screening of dairy Yeast strains for Probiotic Applications. Journal of Dairy Science, 87(12): 4050-4056.

Lang, J., Yang, N., Deng, J., Liu, K., Yang, P., Zhang, G. and Jiang, C. 2011. Inhibition of SARS pseudovirus cell entry by lactoferrin binding to Heparan Sulfate Proteoglycans. PloS one, 6(8): 9-13.

Larsen, N., Vogensen, F. K., Van Den Berg, F. W., Nielsen, D. S., Andreasen, A. S., Pedersen, B. K. and Jakobsen, M. 2010. Gut Microbiota in human adults with type 2 Diabetes differs from non-Diabetic adults. PloS one, 5(2): 13-15.

Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R. and Lessler, J. 2020. The incubation period of Coronavirus Disease 2019 (COVİD-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Annals of Internal Medicine, 172(9): 577-582.

Le Barz, M., Anhê, F. F., Varin, T. V., Desjardins, Y., Levy, E., Roy, D. and Marette, A. 2015. Probiotics as Complementary Treatment for Metabolic Disorders. Diabetes and Metabolism Journal, 39(4): 291-303.

Lee, J.W., Shin, J.G., Kim, E.H., Kang, H.E., Yim, I.B., Kim, J.Y., Joo, H.G., Woo, H.J., 2004. Immunomodulatory and Antitumor effects in vivo by the Cytoplasmic Fraction of Lactobacillus casei and Bifidobacterium longum. J. Vet. Sci., 5: 41–48.

Lee, N. K., Kim, W. S. and Paik, H. D. 2019. Bacillus Strains as Human Probiotics: characterization, safety, Microbiome, and Probiotic Carrier. Food science and Biotechnology, 28(5): 1297-1305.

Leon-Abarca, J. A., Memon, R. S., Rehan, B., Iftikhar, M. and Chatterjee, A. 2020. The impact of COVİD-19 in Diabetic Kidney Disease and Chronic Kidney Disease: A population-Based Study. Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis, 91(4): 6-11.

Leung, N. H., Chu, D. K., Shiu, E. Y., Chan, K. H., McDevitt, J. J., Hau, B. J. and Cowling, B. J. 2020. Respiratory Virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. Nature Medicine, 26(5): 676-680.

Li, H., Xiang, X., Ren, H., Xu, L., Zhao, L., Chen, X. and Wu, Q. 2020. SAA is a biomarker to distinguish the severity and prognosis of Coronavirus Disease 2019 (COVİD-19). The Journal of Infection, 1: 23-25.

Lin, L., Lu, L., Cao, W. and Li, T. 2020. Hypothesis for potential Pathogenesis of SARS-CoV-2 Infection–a review of Immune changes in Patients with Viral Pneumonia. Emerging Microbes and Infections, 9(1): 727-732.

Lin, Z., Long, F., Yang, Y., Chen, X., Xu, L. and Yang, M. 2020. Serum ferritin as an independent risk Factor for Severity in COVİD-19 Patients. Journal of Infection, 81(4): 647-679.

Lindyren, S. E. and Dobrogosz, W. J. 1990. Antagonistic activities of lactic acid Bacteria in food and feed Fermentations. FEMS Microbiol. Rev., 87: 149-164.

Linkins, L. A. and Takach Lapner, S. 2017. Review of D-dimer testing: good, Bad, and Ugly. International Journal of Laboratory Hematology, 39: 98-103.

Lippi, G. and Plebani, M. 2020. The critical role of Laboratory Medicine during coronavirus disease 2019 (COVİD-19) and other Viral outbreaks. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 58(7): 1063-1069.

Liu, C., Zhou, Q., Li, Y., Garner, L. V., Watkins, S. P., Carter, L. J., Smoot, J., Gregg, A. C., Daniels, A. D., Jervey, S., and Albaiu, D. 2020. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVİD-19 and Related Human Coronavirus Diseases. ACS Cent Sci., 6: 315-331.

Liu, Y. M., Xie, J., Chen, M. M., Zhang, X., Cheng, X., Li, H. and Li, H. 2021. Kidney Function Indicators predict Adverse Outcomes of COVİD-19. Med., 2(1): 38-48.

Ljungberg, M., Korpela, R., Ilonen, J., Ludvigsson, J. and Vaarala, O. 2006. Probiotics for the prevention of beta cell Autoimmunity in children at genetic risk of type 1 diabetes-the PRODIA study. Annals of the New York Academy of Sciences, 1079(1): 360-364.

Long, B., Brady, W. J., Koyfman, A. and Gottlieb, M. 2020. Cardiovascular complications in COVİD-19. The American Journal of Emergency Medicine, 38(7): 1504-1507.

Lu, C. W., Liu, X. F. and Jia, Z. F. 2020. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. Lancet, 395(10224): 39-42.

Lu, J., Wei, Z., Jiang, H., Cheng, L., Chen, Q., Chen, M. and Sun, Z. 2018. Lactate dehydrogenase is associated with 28-day mortality in Patients with sepsis: a retrospective observational study. Journal of Surgical Research, 228: 314-321.

Ma, H., Zeng, W., He, H., Zhao, D., Jiang, D., Zhou, P. and Jin, T. 2020. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVİD-19. Cellular and Molecular Immunology, 17(7): 773-775.

Mack, D.R., Ahrne, S., Hyde, L., Wei, S., Hollingsworth, M.A. 2003. Extracellular MUC3 mucin secretion follows adherence of Lactobacillus Strains to Intestinal Epithelial Cells in Vitro. Gut, 52: 827–833.

Macpherson, A.J. and Uhr, T. 2004. Induction of protective IgA by Intestinal dendritic cells carrying commensal Bacteria. Science, 303: 1662–1665.

Mak, J. W., Chan, F. K. and Ng, S. C. 2020. Probiotics and COVİD-19: one size does not fit all. The lancet Gastroenterology and Hepatology, 5(7): 644-645.

Maqueda, M., Sanchez-Hidalgo, M., Fernandez, M., Montalban-Lopez, M., Valdivia, E. and Martinez-Bueno, M., 2008. Genetic features of circular Bacteriocins produced by Gram-positive Bacteria. FEMS Microbiol. Rev., 32: 2–22.

Matsuo, K., Ota, H., Akamatsu, T., Sugiyama, A. and Katsuyama, T. 1997. Histochemistry of the surface mucous gel layer of the Human Colon. Gut, 40(6): 782-789.

Mattarelli, P., Bonaparte, C., Pot, B. and Biavati, B. 2008. Proposal to reclassify the three biotypes of Bifidobacterium longum as three subspecies: Bifidobacterium longum subsp. longum subsp.nov. Bifidobacterium longum subsp. infantis comb. nov. and Bifidobacterium longum subsp. suis comb.nov. Int. J. System. Evolution. Microbiol, 58 (4): 767–772.

Mazidi, M., Rezaie, P., Ferns, G. A. and Vatanparast, H. 2017. Impact of Probiotic administration on serum C-reactive protein concentrations: systematic review and Meta-Analysis of randomized control trials. Nutrients, 9(1): 17-20.

McCain, S., Allender, M. C., Schumacher, J. and Ramsay, E. 2011. The effects of a probiotic on blood urea nitrogen and creatinine concentrations in large felids. Journal of Zoo and Wildlife Medicine, 42(3): 426-429.

McFarland, L. 2015. Deciphering meta-analytic results: a mini-review of Probiotics for the prevention of pediatric Antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. Beneficial Microbes, 6(2): 189-194.

Mohapatra, S., Chakraborty, T., Prusty, A. K., PaniPrasad, K. and Mohanta, K. N. 2014. Beneficial effects of dietary Probiotics mixture on Hemato-Immunology and cell apoptosis of Labeo rohita fingerlings reared at higher water Temperatures. PloS one, 9(6): 22-26.

Morishita, Y., Mitsuoka, T., Kaneuchi, C., Yamamoto, S. and Ogata, M. 1971. Specific establishment of Lactobacilli in the digestive tract of Germ-free chickens. Japanese Journal of Microbiology, 15(6): 531-538.

Mousavi, S. N., Saboori, S. and Asbaghi, O. 2020. Effect of daily Probiotic yogurt consumption on Inflammation: A systematic review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical trials. Obesity Medicine, 18: 22-29.

Mulchandani, R., Lyngdoh, T. and Kakkar, A. K. 2021. Deciphering the COVİD-19 cytokine storm: systematic review and Meta-analysis. European Journal of Clinical Investigation, 51(1): 34-38.

Narendra, N. V.; Hynes, S.H.; Thomas, K. C., and Ingledew, M. W. 1997. Effect of Lactobacilli and Yeast. Catalyzed ethanol fermentations. J. Appl. Environ. Microbial., 63 (11): 4158-4163.

Neish, A. S. and Jones, R. M. 2014. Redox signaling mediates symbiosis between the gut Microbiota and the Intestine. Gut Microbes, 5(2): 250-253.

Neri-Numa, A. I., Arruda, H. S., Geraldi, M. V., Maróstica Júnior, M. R. and Pastore, G. M. 2020. Natural Prebiotic Carbohydrates, carotenoids, and flavonoids as ingredients in food systems. Current Opinion in Food Science, 33: 98-107.

Nilkanth, V. V. and Mande, S. C. 2022. Structure–sequence features based prediction of phosphosites of serine/threonine protein kinases of Mycobacterium Tuberculosis. Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics, 90(1): 131-141.

O'Mahony, L., Feeney, M., O'Nalloran, S., Murphy, L., Kiely, B., Fitzgibbon, J., Lee, G., O'Sullivan, G., Shanahan, F., Collins, J.K., 2001. Probiotic impact on Microbial flora, Inflammation, and Tumor development in IL-10 knockout mice. Aliment. Pharmacol. Ther., 15: 1219–1225.

Ogunremi, O. R. and Sanni, A. I. 2011. Occurrence of amylolytic and/or Bacteriocin-producing lactic acid Bacteria in Ogi and Fufu. Ann. Food Sci. Technol, 12(1): 71-77.

Ogunremi, O. R., Sanni, A. I. and Agrawal, R. J. J. O. A. M. 2015. Probiotic potentials of yeasts isolated from some cereal-based N igerian traditional fermented food products. Journal of Applied Microbiology, 119(3): 797-808.

Olson, B., Floyd, R., Howard, J., Hassanein, T., Warm, K. and Oen, R. 2015. A multipronged approach to decrease the risk of Clostridium difficile Infection at a community Hospital and long-term care facility. J Clin Outcomes Manag, 22: 398.

Paengsai, N., Jourdain, G., Salvadori, N., Tantraworasin, A., Mary, J. Y., Cressey, T. R. and Kosachunhanun, N. 2019. Recommended first-line Antiretroviral therapy regimens and risk of diabetes mellitus in HIV-Infected adults in resource-limited settings. In Open forum Infectious Diseases. Oxford University Press, 6 (10): 206-211.

Park, S., Kim, J. I., Bae, J. Y., Yoo, K., Kim, H., Kim, I. H. and Lee, I. 2018. Effects of heat-killed Lactobacillus plantarum Against Influenza Viruses in mice. Journal of Microbiology, 56(2): 145-149.

Pedersen, L. L., Owusu-Kwarteng, J., Thorsen, L. and Jespersen, L. 2012. Biodiversity and probiotic Potential of Yeasts Isolated from Fura, a West African spontaneously fermented cereal. International Journal of Food Microbiology, 159(2): 144-151.

Piard, J. C., Kuipers, O. P., Rollema, H. S., Desmazeaud, M. J. and de Vos, W. M. 1993. Structure, organization, and expression of the lct gene for lacticin 481, a novel Lantibiotic produced by Lactococcus lactis. Journal of Biological Chemistry, 268(22): 16361-16368.

Pisani M, Kotzekidou P. 2006. Technological characteristics of Yeast strains and their potential as starter adjuncts in Greek-style black olive fermentation. World J Microbiol Biotechnol., 22: 1329–1336.

Psomas, E. I., Fletouris, D. J., Litopoulou-Tzanetaki, E. and Tzanetakis, N. 2003. Assimilation of cholesterol by Yeast strains isolated from infant feces and Feta cheese. Journal of Dairy Science, 86(11): 3416-3422.

Quigley, E. 2017. Bifidobacterium animalis spp.lactis, In: The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology, edited by Floch, M. Yehuda R. and Walker W. A Elsevier, 3: 127-130.

Rahimiyan-Heravan, M., Roshangar, L., Karimi, P., Sefidgari-Abrasi, S., Morshedi, M., Saghafi-Asl, M. and Bavafa-Valenlia, K. 2020. The potential therapeutic effects of Lactobacillus Plantarum and inulin on serum and testicular reproductive markers in diabetic male rats. Diabetology and Metabolic Syndrome, 12(1): 1-11.

Rao, C. V., Sanders, M. E., Indranie, C. O. O. M. A., Simi, B. and Reddy, B. S. 1999. Prevention of colonic preneoplastic lesions by the probiotic Lactobacillus acidophilus Ncfmtm in F344 rats. International Journal of Oncology, 14(5): 939-983.

Rawson, T. M., Moore, L. S., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M. and Holmes, A. 2020. Bacterial and Fungal coinfection in individuals with Coronavirus: a rapid review to support COVİD-19 Antimicrobial prescribing. Clinical infectious Diseases, 71(9): 2459-2468.

Read, S. A., Obeid, S., Ahlenstiel, C. and Ahlenstiel, G. 2019. The role of zinc in Antiviral Immunity. Advances in Nutrition, 10(4): 696-710.

Renu, K., Prasanna, P. L. and Gopalakrishnan, A. V. 2020. Coronaviruses Pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage–A review. Life Sciences, 255: 117-119.

Rerksuppaphol, S. and Rerksuppaphol, L. 2019. A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute Respiratory tract Infection in Thai children. Pediatric Reports, 11(2): 7954.

Ridruejo, E. and Soza, A. 2020. The liver in times of COVİD-19: What Hepatologists should know. Annals of Hepatology, 19(4): 353-358.

Riley, M. A. 1998. Molecular mechanisms of Bacteriocins evolution. Anna. Rev. Gene, 32: 255-278.

Robinson, R.K. 1990. Population dynamic of the intestinal tract colonization control of Human Bacterial Enterobathogenes in poultry Academic press, Inc. Sandiego, V.S.A., 3: 59-75.

Romanin, D. E., Llopis, S., Genovés, S., Martorell, P., Ramón, V. D., Garrote, G. L. and Rumbo, M. 2016. Probiotic Yeast Kluyveromyces marxianus CIDCA 8154 shows

Anti-inflammatory and Anti-oxidative stress properties in in vivo models. Beneficial Microbes, 7(1): 83-93.

Rosen, G. M., Morrissette, S., Larson, A., Stading, P., Griffin, K. H. and Barnes, T. L. 2019. Use of a Probiotic to Enhance Iron Absorption in a Randomized Trial of Pediatric Patients Presenting with Iron Deficiency. The Journal of Pediatrics, 207: 192-197.

Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. and Song, J. 2020. Clinical predictors of mortality due to COVİD-19 based on an Analysis of data of 150 Patients from Wuhan, China. Intensive care Medicine, 46(5): 846-848.

Ruiz-Aceituno, L., Esteban-Torres, M., James, K., Moreno, F.J., van Sinderen, D., 2020. Metabolism of Biosynthetic Oligosaccharides by Human-derived Bifidobacterium breve UCC2003 and Bifidobacterium longum NCIMB 8809. Int. J. Food Microbiol., 316: 108-112.

Runar, S. 1998. Biology of nisin: a genetical approach institute of Biotechnology and department of bioscience, Division of genetics. University of Helsinki (personal communication) FEMS Microbial. Lett., 16: 75-79.

Saini, R. K., Saini, N., Ram, S., Soni, S. L., Suri, V., Malhotra, P. and Zohmangaihi, D. 2022. COVİD-19 associated variations in liver function parameters: a retrospective study. Postgraduate Medical Journal, 98(1156): 91-97.

Salonia, A., Pontillo, M., Capogrosso, P., Gregori, S., Tassara, M., Boeri, L. and Montorsi, F. 2021. Severely low Testosterone in males with COVİD-19: A Casecontrol Study. Andrology, 9(4): 1043-1052.

Sanchez, B., Bressollier, P., Urdaci, M.C. 2008. Exported proteins in probiotic bacteria: adhesion to intestinal surfaces, host Immunomodulation, and Molecular cross-talking with the host. FEMS Immunol. Med. Microbiol., 54: 1–17

Sanna, G., Serrau, G., Bassareo, P. P., Neroni, P., Fanos, V. and Marcialis, M. A. 2020. Children's heart and COVİD-19: up-to-date evidence in the form of a Systematic Review. European Journal of Pediatrics, 179(7): 1079-1087.

Sanz, B., Selgas, D., Parejo, I. and Ordóñez, J. A. 1988. Characteristics of lactobacilli isolated from dry fermented sausages. International Journal of Food Microbiology, 6(3): 199-205.

Sazawal, S., Hiremath, G., Dhingra, U., Malik, P., Deb, S. and Black, R. E. 2006. Efficacy of probiotics in prevention of acute diarrhoea: a meta-analysis of masked, randomised, placebo-controlled trials. The Lancet Infectious Diseases, 6(6): 374-382.

Schrezenmeir, J. and De vrese, M. 2001. Probiotics, Prebiotic and Synbiotic approaching a definition. Am. J. Clinic. Nutria. 73 (2): 361-3.

Schumann, P. and Maier, T., 2014. MALDI-TOF mass spectrometry applied to the classification and identification of Bacteria. Meth. Microbiol., 41: 275–306.

Sencio, V., Barthelemy, A., Tavares, L. P., Machado, M. G., Soulard, D., Cuinat, C. andTrottein, F. 2020. Gut dysbiosis during Influenza contributes to pulmonary Pneumococcal Superinfection through altered short-chain Fatty Acid Production. Cell Reports, 30(9): 2934-2947.

Serkedjieva, J., Danova, S. and Ivanova, I. 2000. Antiinfluenza virus activity of a bacteriocin produced by Lactobacillus delbrueckii. Applied Biochemistry and Biotechnology, 88(1): 285-298.

Siddiqi, H. K. and Mehra, M. R. 2020. COVİD-19 illness in native and Immunosuppressed states: a Clinical–therapeutic staging proposal. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 39(5): 405.

Simova, E. D., Beshkova, D. B. and Dimitrov, Z. P. 2009. Characterization and antimicrobial spectrum of bacteriocins produced by lactic acid Bacteria Isolated from traditional Bulgarian dairy products. Journal of Applied Microbiology, 106(2): 692-701.

Smilowitz, N. R., Kunichoff, D., Garshick, M., Shah, B., Pillinger, M., Hochman, J. S. and Berger, J. S. 2021. C-reactive protein and Clinical outcomes in patients with COVİD-19. European Heart Journal, 42(23): 2270-2279.

Sniffen, J. C., McFarland, L. V., Evans, C. T. and Goldstein, E. J. 2018. Choosing an appropriate Probiotic product for your patient: An evidence-based practical guide. PloS one, 13(12): 9-13.

Song, S., Lee, S. J., Park, D. J., Oh, S. and Lim, K. T. 2016. The Anti-Allergic activity of Lactobacillus Plantarum L67 and its application to yogurt. Journal of Dairy Science, 99(12): 9372-9382.

Sproston, N. R. and Ashworth, J. J. 2018. Role of C-reactive Protein at sites of Inflammation and Infection. Frontiers in Immunology, 9: 16-19.

Stamer, J. R. 1976. Lactic acid Bacteria In Food Microbiology Public health and Spoilage aspects. Ed by defigueiredo, M. P. and Splittsroesser, D.F. The Avi Publishing co. Inc., 286 page, U.S.A.

Steed, A. L., Christophi, G. P., Kaiko, G. E., Sun, L., Goodwin, V. M., Jain, U. and Stappenbeck, T. S. 2017. The Microbial Metabolite Desaminotyrosine Protects from Influenza through type I Interferon. Science, 357(6350): 498-502.

Stiksrud, B., Nowak, P. and Kvale, D. 2014. Decreased levels of D-dimer after Probiotic supplementation in patients receiving ART. In 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 5: 3-6.

Sun, J., Shi, Y.H., Le, G.W. and Ma, X.Y. 2005. The distinct Immune Response induced by peptidoglycan derived from Lactobacillus sp. World J. Gastroenterol., 11: 6330–6337.

Sweeney, T. E. and Morton, J. M. 2013. The human gut Microbiome: a review of the effect of obesity and Surgically induced weight loss. JAMA Surgery, 148(6): 563-569.

Szajewska, H. and Kołodziej, M. 2015. Systematic review with Meta-Analysis: Saccharomyces boulardii in the prevention of Antibiotic-Associated Diarrhoea. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 42(7): 793-801.

Szajewska, H., Kołodziej, M., Gieruszczak Białek, D., Skorka, A., Ruszczyński, M. and Shamir, R. 2019. Systematic review with Meta-Analysis: Lactobacillus rhamnosus G for treating acute Gastroenteritis in children–a 2019 update. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 49(11): 1376-1384.

Taghizadeh-Hesary, F. and Akbari, H. 2020. The powerful Immune system Against powerful COVİD-19: A hypothesis. Medical Hypotheses, 140: 109-118.

Takeda, S., Hidaka, M., Yoshida, H., Takeshita, M., Kikuchi, Y., Tsend-Ayush, C. and Kurokawa, M. 2014. Antiallergic activity of Probiotics from Mongolian dairy products on type I Allergy in mice and mode of Antiallergic Action. Journal of Functional Foods, 9: 60-69.

Tejero-Sariñena, S, Barlow, J, Costabile, A., Gibson, G. R. and Rowland, I. 2013. Antipathogenic activity of Probiotics Against Salmonella Typhimurium and

Clostridium difficile in anaerobic batch culture systems: is it due to synergies in Probiotic mixtures or the specificity of Single Strains?. Anaerobe, 24: 60-65.

Temesgen, Z., Kelley, C. F., Cerasoli, F., Kilcoyne, A., Chappell, D., Durrant, C. and LIVE-AIR Study Group. 2022. Early Lenzılumab Treatment Of COVİD-19 Patıents Usıng C-Reactıve Proteın As A Bıomarker Improves Efficacy: Results From The Phase 3 Lıve-Aır Trıal. Med Rxiv., 12: 33-36.

Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M. and Iba, T. 2020. ISTH interim guidance on recognition and Management of Coagulopathy in COVİD-19. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 18(5): 1023-1026.

Thomas, L. V. Wimpenny, J. W. T and Barker, G. C. 1997. Spatial interactions between subsurface Bacterial colonies in a model system territory model describing the inhibition of Listeria monocytogenes by nisin–producing lactic acid Bacterium. Microbiol., 143: 2575-2582.

Tierney, S., Wong, G., Roberts, N., Boylan, A. M., Park, S., Abrams, R. and Mahtani, K. R. 2020. Supporting social prescribing in primary care by linking people to local assets: a realist review. BMC Medicine, 18(1): 1-15.

Tiwari, S. K., Dicks, L. M., Popov, I. V., Karaseva, A., Ermakov, A. M., Suvorov, A. and Chikindas, M. L. 2020. Probiotics at war Against Viruses: what is missing from the Picture ?. Frontiers in Microbiology, 11: 1877.

Tjahyadi, R. M., Astuti, T. and Listyoko, A. S. 2020. COVİD-19: Correlation between CRP and LDH to Disease Severity and Mortality in Hospitalized COVİD-19 patients. Medica Hospitalia: Journal of Clinical Medicine, 7(1A): 144-149.

To, K. K. W., Tsang, O. T. Y., Yip, C. C. Y., Chan, K. H., Wu, T. C., Chan, J. M. C. and Yuen, K. Y. 2020. Consistent detection of 2019 novel Coronavirus in saliva. Clinical Infectious Diseases, 71(15): 841-843.

Todorov, S. D., Wachsman, M. B., Knoetze, H., Meincken, M. and Dicks, L. M. 2005. An Antibacterial and antiviral peptide produced by Enterococcus mundtii ST4V isolated from soya beans. International Journal of Antimicrobial Agents, 25(6): 508-513.

Todorov, S. D., Wachsman, M., Tomé, E., Dousset, X., Destro, M. T., Dicks, L. M. T. and Drider, D. 2010. Characterisation of an Antiviral pediocin-like Bacteriocin produced by Enterococcus Faecium. Food Microbiology, 27(7): 869-879.

Togo, C. A., Feresu, S. B. and Mutukumira, A. N. 2002. Identification of lactic acid Bacteria isolated from opaque beer (Chibuku) for Potential use as a Starter Culture. 7(3): 93-97.

Tooley, K., Howarth, G., Lymn, K., Lawrence, A., Butler, R. 2006. Oral ingestion of Streptococcus Thermophilus diminishes the severity of Small Intestinal Mucositis in Methotrexate-treated rats. Cancer Biol. Ther., 5: 593–600.

Trotting, F. and Sokol, H. 2020. Potential causes and consequences of Gastrointestinal Disorders During a SARS-CoV-2 Infection. Cell Rep., 32: 23-26.

Van der Aa Kühle, A., Skovgaard, K. and Jespersen, L. 2005. In vitro screening of Probiotic properties of Saccharomyces cerevisiae var. Boulardii and Food-Borne Saccharomyces cerevisiae strains. International Journal of food Microbiology, 101(1): 29-39.

Van Guelpen, B., Hultdin, J., Johansson, I., Hallmans, G., Stenling, R., Riboli, E., Winkvist, A. and Palmqvist, R. 2006. Low folate levels may protect Against Colorectal Cancer. Gut., 55: 1461–1466.

Vargas-Vargas, M. and Cortés-Rojo, C. 2020. Ferritin levels and COVİD-19. Revista Panamericana de Salud Pública, 44: 69-72.

Vasdinyei, R. and Deák, T. 2003. Characterization of Yeast isolates originating from Hungarian dairy products using traditional and Molecular Identification Techniques. International Journal of food Microbiology, 86(1-2): 123-130.

Vicenzi, E., Canducci, F., Pinna, D., Mancini, N., Carletti, S., Lazzarin, A. and Clementi, M. 2004. Coronaviridae and SARS-Associated Coronavirus Strain HSR1. Emerging Infectious Diseases, 10(3): 413.

Vidal-Cevallos, P., Higuera-De-La-Tijera, F., Chávez-Tapia, N. C., Sanchez-Giron, F., Cerda-Reyes, E., Rosales-Salyano, V. H. and Méndez-Sánchez, N. 2021. Lactate-Dehydrogenase associated with Mortality in hospitalized patients with COVİD-19 in Mexico: a multi-centre retrospective cohort study. Annals of Hepatology, 24: 100338.

Vivarelli, S., Salemi, R., Candido, S., Falzone, L., Santagati, M., Stefani, S. and Libra, M. 2019. Gut Microbiota and Cancer: from Pathogenesis to Therapy. Cancers, 11(1): 36-38.

Wachsman, M. B., Castilla, V., de Ruiz Holgado, A. P., de Torres, R. A., Sesma, F. and Coto, C. E. 2003. Enterocin CRL35 Inhibits late stages of HSV-1 and HSV-2 Replication in Vitro. Antiviral Research, 58(1): 17-24.

Wachsman, M. B., Farías, M. E., Takeda, E., Sesma, F., de Ruiz Holgado, A. P., de Torres, R. A. and Coto, C. E. 1999. Antiviral Activity of Enterocin CRL35 Against Herpesviruses. International Journal of Antimicrobial Agents, 12(4): 293-299.

Waigankar, S. S. and Patel, V. 2011. Role of Probiotics in urogenital Healthcare. Journal of Mid-life Health, 2(1): 2-5.

Wang, C. Z., Hu, S. L., Wang, L., Li, M. and Li, H. T. 2020. Early risk factors of the exacerbation of Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. Journal of Medical Virology, 92(11): 2593-2599.

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J. and Peng, Z. 2020. Clinical characteristics of 138 Hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. Jama, 323(11): 1061-1069.

Wang, L. 2020. C-reactive protein levels in the early stage of COVİD-19. Medecine et Maladies Infectieuses, 50(4): 332-334.

Wei, C., Liu, Y., Li, Y., Zhang, Y., Zhong, M. and Meng, X. 2020. Evaluation of the Nutritional Status in Patients with COVİD-19. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition, 67(2): 116-121.

Weinberg, E.D. 1997. The Lactobacillus anomaly: Total Iron Abstinence. Perspect. Biol. Med., 40: 578-583.

Wood, B. J. B. 1995. The genera of lactic acid Bacteria in the Lactic acid Bacteria: Edited by BJB Wood and WH Holzapfel. Blackie Academic and Professional, 398 page, London.

Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G. and Zhang, Y. Z. 2020. A new Coronavirus associated with Human Respiratory Disease in China. Nature, 579(7798): 265-269.

Xiao, J.Z., Kondo, S., Takahashi, N., Miyaji, K., Oshida, K., Hiramatsu, A., Iwatsuki, K., Kokubo, S., Hosono, A. 2003. Effects of Milk Products Fermented by Bifidobacterium Longum on Blood Lipids in Rats and Healthy Adult Male Volunteers. J. Dairy Sci., 86 (7): 2452–2461.

Xiao, S. Y., Wu, Y. and Liu, H. 2020. Evolving status of the 2019 novel Coronavirus Infection: Proposal of Conventional Serologic Assays for Disease Diagnosis and Infection Monitoring. Journal of Medical Virology, 92(5): 464.

Xu, K., Cai, H., Shen, Y., Ni, Q., Chen, Y., Hu, S., Li, J., Wang, H., Yu, L., Huang, H., Qiu, Y., Wei, G., Fang, Q., Zhou, J., Sheng, J., Liang, T. and Li, L. 2020. [Management of Coronavirus Disease-19 (COVİD-19): the Zhejiang Experience]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 49: 3-6.

Yan, F. and Polk, D.B. 2011. Probiotics and Immune Health: Current Opin. Gastroenterol., 27 (6): 496-501.

Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y. and Shang, Y. 2020. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: a Single-Centered, Retrospective, Observational study. The Lancet Respiratory Medicine, 8(5): 475-481.

Yang, Z. 2000. Antimicrobial compounds and extracellular polysaccharides produced by lactic acid Bacteria, Structure, and properties. MSc thesis, University of Helsinki, 47 page, Finland.

Yazdany, J. and Kim, A. H. 2020. Use of hydroxychloroquine and chloroquine during the COVİD-19 pandemic: what every Clinician should know. Annals of Internal Medicine, 172(11): 754-755.

Yoon, I. K., and Stern, M.D. 1995. Influence of direct-fed Microbial on Ruminant. Review, Asian Australian J. Amim. Sci., 8: 533-555.

Yu, H., Wang, Z., Jiang, Q., Zeng, T., Luo, M., Zeng, F. and Yang, X. 2020. Detection of serum IgM and IgG for COVİD-19 Diagnosis. Sci China Life Sci., 63: 1678.

Zendeboodi, F., Khorshidian, N., Mortazavian, A. M., and Da Cruz, A. G. 2020. Probiotic: conceptualization from a new approach. Current Opinion in Food Science, 32: 103-123.

Zhang, J., Wang, X., Jia, X., Li, J., Hu, K., Chen, G. and Dong, W. 2020. Risk factors for Disease Severity, Unimprovement, and Mortality in COVİD-19 Patients in Wuhan, China. Clinical Microbiology and Infection, 26(6): 767-772.

Zhang, L., Han, H., Li, X., Chen, C., Xie, X., Su, G. and Lai, T. 2021. Probiotics use is associated with improved Clinical Outcomes Among Hospitalized Patients with COVİD-19. Therapeutic Advances in Gastroenterology, 14: 22-24.

Zhang, W., Du, R. H., Li, B., Zheng, X. S., Yang, X. L., Hu, B. and Zhou, P. 2020. Molecular and Serological investigation of 2019-nCoV Infected Patients: implication of multiple shedding routes. Emerging Microbes and Infections, 9(10: 386-389.

Zhang, W., Zhao, Y., Zhang, F., Wang, Q., Li, T., Liu, Z. and Zhang, S. 2020. The use of Anti-Inflammatory Drugs in the Treatment of people with severe Coronavirus Disease 2019 (COVİD-19): The Perspectives of Clinical Immunologists from China. Clinical Immunology, 214, 108393.

Zhang, Y., Cui, Y., Shen, M., Zhang, J., Liu, B., Dai, M., Chen, L., Han, D., Fan, Y., Zeng, Y., Li, W., Lin, F., Li, S., Chen, X., Pan, P., and Medical team from Xiangya Hospital to Support Hubei, China 2020. Association of Diabetes Mellitus with Disease Severity and Prognosis in COVİD-19: A Retrospective cohort study. Diabetes Research and Clinical Practice, 165: 108227.

Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J. and Tan, W. 2020. A novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine, 382: 727-733.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Saifuldeen Salah Abed ABED

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2020-2022
Lisans	Samarra Üniversitesi Uygulamalı Bilimler Fakültesi Patolojik Analiz Bölüm	2012-2016