Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology, 10(9): 1747-1755, 2022
DOI: https://doi.org/10.24925/turjaf.v10i9.1747-1755.5439

Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology

Available online, ISSN: 2148-127X | www.agrifoodscience.com | Turkish Science and Technology Publishing (TURSTEP)

The Concepts of Functional Component Beyond Probiotics: Postbiotics and Paraprobiotics

Beytullah Tatar[1,a], Hale İnci Öztürk[2,b,*]

[1]*Department of Biotechnology, Institute of Science and Technology, Konya Food and Agriculture University, 42080 Konya, Türkiye*
[2]*Department of Food Engineering, Faculty of Engineering and Architecture, Konya Food and Agriculture University, 42080 Konya, Türkiye*
[*]*Corresponding author*

ARTICLE INFO

Review Article

Received : 15/08/2022
Accepted : 06/09/2022

Keywords:
Bioactive components
Beneficial bacteria
Microbiota
Gastrointestinal system
Metabolites

ABSTRACT

A great number of beneficial and harmful microorganisms colonize the human gastrointestinal ecosystem. Of these, beneficial gut bacteria have numerous and significant functions. The use of probiotics, paraprobiotics, and postbiotics to alter the gut microbiota has attracted recent attention as an imbalance in the gut microbiota can lead to the development of various diseases (such as type 1 diabetes, cancer, and others). These concepts are generally confused with each other. The paraprobiotic concept includes the use of killed microbial cells, while postbiotics refer to metabolic products of live microbial cells. In this review, it was aimed to give information on probiotics, paraprobiotics, and postbiotics approaches. In this context, this review provides knowledge about the microorganism and metabolites found in these groups, their action mechanism, clinical characteristics, and potential therapeutic applications.

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 10(9): 1747-1755, 2022

Probiyotiklerin Ötesinde Fonksiyonel Bileşen Konseptleri: Postbiyotikler ve Paraprobiyotikler

MAKALE BİLGİSİ

Derleme Makale

Geliş : 15/08/2022
Kabul : 06/09/2022

Anahtar Kelimeler:
Biyoaktif bileşenler
Yararlı bakteriler
Mikrobiyota
Gastrointestinal sistem
Metabolitler

ÖZ

Çok fazla sayıda faydalı ve zararlı mikroorganizma insan gastrointestinal ekosistemini kolonize etmektedir. Bunlardan, faydalı bağırsak bakterilerinin sayısız ve önemli işlevleri bulunmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasındaki bir dengesizlik, çeşitli hastalıkların (örneğin, tip 1 diyabet, kanser ve benzeri) gelişmesine yol açabileceğinden, bağırsak mikrobiyotasını değiştirmek için probiyotiklerin, paraprobiyotiklerin ve postbiyotiklerin kullanımı son zamanlarda ilgi çekmektedir. Bu kavramlar genellikle birbiri ile karıştırılmaktadır. Paraprobiyotik kavramı, öldürülmüş mikrobiyal hücrelerin kullanımını içerirken, postbiyotikler canlı mikrobiyal hücrelerin metabolik ürünlerini ifade etmektedir. Bu derlemede, probiyotik, paraprobiyotik ve postbiyotik yaklaşımları hakkında detaylı bilgi verilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda, bu gruplar içerisinde yer alan mikroorganizmaların ve metabolitlerin neler olduğu, etki mekanizmaları, klinik özellikleri ve potansiyel terapötik uygulamaları hakkında bilgi sağlanmaktadır.

[a] *beytullahtatar74@gmail.com* *https://orcid.org/0000-0002-6207-7287* | [b] *inci.ozturk@gidatarim.edu.tr* *https://orcid.org/0000-0001-8334-0403*

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

Giriş

İnsan vücudunda, metabolitlerinde ve ayrıca insanların yaşam sürdürdükleri ortamlarda yaşayan mikroorganizmaların bir arada bulunup topluluk oluşturmasına mikrobiyota denmektedir (Żółkiewicz ve ark., 2020). Her insanın gastrointestinal bölgesinde 100-1000 arasında veya daha fazla sayılarda yer alan mikrobiyal tür tıpkı parmak izi gibi kişiye özgü bir durum sergilemektedir (Aziz ve ark., 2013). Bu durum mikroorganizmaların yaşamımızdaki önemini ortaya koymaktadır. Genel olarak, bir insan vücudundaki mikroorganizma sayısı insan vücudunu meydana getiren doku hücrelerinin sayısının 10 katından fazla olmaktadır. Toplam mikrobiyal popülasyon midede yaklaşık olarak 10^3 KOB/g iken, bağırsaklarda ise yaklaşık 10^{11}-10^{12} KOB/g olarak bulunmaktadır (Slavin, 2013). İnsan vücudu, mikroorganizmalar için besin açısından zengin ve uygun bir ortamdır ve patojen mikroorganizmalar haricindeki türler rekabetçi ortam oluşturarak bu uygun ortamı sunan konakçıya belli başlı faydalar sağlamaktadır. Bu faydalar, bağışıklık sisteminin tetiklenmesi, alınan besinsel gıdaların daha iyi sindirilmesi ve emilimi, zararlı bakterilere karşı rekabetçi ortam yaratılması ve bağırsağın bütüncül yapısının korunmasını içermektedir. Mikrobiyota ve gastrointestinal sistemin bu şekilde faydalı olan etkileşiminin yansımaları, yalnızca bölgesel olarak bağırsakta değil, diğer organlarda da gözlemlenebilir (Żółkiewicz ve ark., 2020).

İnsan vücudundaki mikrobiyota anne karnında şekillenmeye başlamaktadır. Nitekim, anneden aktarılan mikrobiyotanın çeşitliliği doğumun şekli, hamilelikte annenin tükettiği gıda türü, antibiyotik tedavisi ve stres durumu dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenebilmektedir (Edwards ve ark., 2017). Ayrıca, yapılan birçok çalışmada, bağırsak mikrobiyotasında meydana gelen bir sorunun alerjik veya otoimmün hastalıkların (örneğin, iltihaplı bağırsak hastalığı, tip I diyabet vb.), kanser ve hatta psikolojik hastalıkların oluşup gelişmesine sebep olabileceği gösterilmiştir (Bastiaanssen ve ark., 2019). Özetle, mikrobiyotanın bileşimi ve yapısı, insanların doğumdan başlayıp hayatının son evresine kadar psikolojik ve fiziksel sağlığını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle, mikrobiyota yapısını oluşturan mikroorganizmaların sağlık etkilerinin veya klinik açıdan faydalarının araştırılması insanın refahını etkileyen tedavi edici stratejiler arasında zamanla daha popüler hale gelmiştir. Mikroorganizmalar üzerinde gerçekleştirilen farklı araştırmalar neticesinde literatüre probiyotik, prebiyotik, postbiyotik, paraprobiyotik gibi kavramlar kazandırılmıştır. Bu derleme, insan sağlığına olumlu katkı sağlamak ve genel metabolik bozuklukların düzenlenmesi için probiyotiklerin, paraprobiyotiklerin ve postbiyotiklerin potansiyel sağlık yararlarını ortaya koymaktadır. Ayrıca, genellikle birbiri ile karşılaştırılan bu kavramların birbirlerinden önemli farklılıkları bu derlemede sunulmaktadır.

Probiyotikler

Probiyotik kavramı, konakçı gerekli oranlarda aldığı zaman konakçıya sağlık bakımından yararlı etkiler sağlayan mikroorganizmalar olarak ifade edilmektedir (Hill ve ark., 2014). En çok kullanılan probiyotik bakteriler arasında çeşitli *Bifidobacterium* (*B.*), *Enterococcus* (*E.*) ve *Lactobacillus* (*Lb.*) türleri ve maya olarak *Saccharomyces boulardii* türü yer almaktadır. Bununla birlikte, *Lactococcus* (*Lc.*), *Leuconostoc* (*Leu.*), *Pediococcus* (*P.*) ve *Streptococcus* (*S.*) gibi diğer cinslerden de probiyotik bakteriler bulunmaktadır (Ouwehand ve ark., 2002).

Probiyotikler, konakçı mikrobiyotasına destek olarak çeşitli bağırsak ile ilişkili patojenlere karşı vücut tarafından savunma sağlamasına yardımcı olmaktadırlar (Kerry ve ark., 2018). Ayrıca, probiyotiklerin bağırsak duvarı bariyerinde başarılı bir şekilde kolonize olmak gibi olumlu özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Bu özelliği adhezyon ve biyofilm oluşturma yetenekleri ile sağlamalarına ek olarak, bunun neticesinde kendi kolonizasyonlarını iyileştirip patojenik mikroorganizmalar ile rekabete girerek bağırsak popülasyonunun sağlıklı yönde değişmesine neden olmaktadırlar (Rao ve ark., 2016).

Birçok hastalıkla bağlantılı disbiyozu tedavi etmek için probiyotik uygulamalarının artmasıyla vücut için güvenlik sorunları da oluşmaya başlamıştır (Sotoudegan ve ark., 2019). Birçok çalışmada probiyotik kullanımının genellikle güvenli olduğu bildirilse de bu durum güncel çalışmalarla sorgulanmış ve yüksek risk gruplarında (yaşlı erişkinler, hastanede yatan hastalar, kanser hastaları) dikkatli bir şekilde probiyotik uygulanması gerektiği sonucuna varılmıştır (Kothari ve ark., 2019; Suez ve ark., 2019). Çeşitli sağlık faydaları olmasına rağmen, probiyotikler üzerine yapılan araştırmalar sonucu bilinmeyen moleküler mekanizmalar, suşa özgü davranış, yatay gen transferi ile gelişebilen antibiyotik direnci, infektif endokardit, sepsis, dokuya veya kana bakteriyel translokasyon gibi problemler ve bağışıklığı baskılanmış bireylerde bakteriyemi gelişebileceği bildirilmiştir (Ayichew ve ark., 2017; Suez ve ark., 2019).

Postbiyotikler

Postbiyotik kavramı, mikrobiyotanın konakçıya faydalı olabilecek çeşitli metabolitlerin üretilmesi ile destek olması temeline dayanmaktadır (Żółkiewicz ve ark., 2020). Tsilingiri ve Rescigno'ya (2013) göre, postbiyotikler, probiyotik mikroorganizma tarafından salgılanan veya mikroorganizmanın metabolik aktivitesi sonucu üretilen, konakçı üzerinde doğrudan veya dolaylı olarak yararlı bir etki gösteren herhangi bir madde veya bileşen olarak tanımlanmaktadır. Postbiyotikler, probiyotiklere atfedilen benzer mekanizmalar göstermelerine rağmen canlı mikroorganizmalar olmaması nedeniyle vücuda alımlarıyla ilişkili riskleri en aza indirerek faydalı bir sağlık etkisi göstermektedirler. Bu nedenle, postbiyotikler prebiyotikler veya probiyotikler gibi vücutta etkinlik gösterirken yan etkilerinin bunlara göre daha az olması bir avantaj sağlamaktadır (Żółkiewicz ve ark., 2020). Ayrıca, bağırsak mikrobiyomunun yapısı ve metabolik aktivitesi, COVID-19 seyrini öngören biyobelirteçlerin ortaya çıkmasıyla ilişkili olabileceğinden, postbiyotikler SARS-CoV-2 enfeksiyonunun önlenmesi ve tedavisinde de faydalı olabilir (Gou ve ark., 2020).

Mevcut Postbiyotik Metabolitler

Hücre bağımsız süpernatantlar

Süpernatantların biyolojik aktiviteleri farklı mikroorganizma kültürlerinden üretilmelerine göre değişiklik gösterebilmektedir. Diğer bir ifade ile süpernatantların etkinliği türden türe hatta suştan suşa değişebilmektedir. *Lb. acidophilus* ve *Lb. casei* süpernatantlarının, proinflamatuvar tümör nekroz faktörü α (TNF-α) sitokininin salgılanmasını baskılayarak ve anti-inflamatuvar sitokin salgılanmasını artırarak bağırsak epitel hücreleri, makrofajlar ve nötrofiller üzerinde anti-inflamatuvar etkiye sahip olduğu, ayrıca, bu süpernatantların antioksidan özellik de gösterdiği bildirilmiştir (De Marco ve ark., 2018). Hücre bağımsız süpernatantlar *in vivo* oksidatif stresi azaltabilmeleri ve anti-tümör aktivitesi göstermelerinden (Amaretti ve ark., 2013) dolayı kansere önlem alınmasına yönelik gerçekleştirilen çalışmalarda klinik destek olarak kullanılabilirler.

Maya kültürlerinden elde edilen süpernatantların yararlı etkilerini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Özellikle, *Saccharomyces cerevisiae ve Saccharomyces boulardii*'den elde edilen süpernatantların stres uyarıcılarına bağlı olarak bozulmuş bağırsak peristalsis durumunu iyileştirdiği gösterilmiştir (West ve ark., 2016). Ayrıca, *Saccharomyces boulardii* süpernatantlarının bakteriyel hücre süpernatantlarına benzer şekilde anti-inflamatuvar ve antioksidan aktivitelere sahip olduğu belirlenmiştir (De Marco ve ark., 2018).

Ekzopolisakkaritler

Mikroorganizmalar büyüme esnalarında farklı kimyasal özelliklere sahip biyopolimerler üretmektedirler (Żółkiewicz ve ark., 2020). Bu biyopolimerler, ekzopolisakkaritler (EPS'ler) adı verilen heterojen bir madde grubunu meydana getirerek bakteri hücre duvarının dışına salınabilir. EPS üretimi bakterilerin tüm gelişim evrelerinde gözlendiği gibi özellikle üretilen EPS türüne bağlı olarak logaritmik artış ve durağan fazda EPS üretimlerinin fazla olduğu bildirilmiştir (Gamar-Nourani ve ark., 1998).

EPS'ler bağışıklık sistemini oluşturan dendritik hücreler ve makrofajlar ile etkileşime girmesi sonucu T ve NK lenfositlerinin vücuttaki miktarını artırarak bağışıklık tepkisini düzenleyebilirler (Makino ve ark., 2016). Ayrıca, EPS'ler lipid metabolizması üzerinde kolesterol emilimini inhibe edici etki gösterebilir (Khalil ve ark., 2018). EPS'lerin ayrı bir sınıfını oluşturan ß-glukanlar bakterilere, virüslere, parazitlere ve kanser hücrelerine karşı hücresel bağışıklık tepkisini artırabilir (Vetvicka ve Vetvickova, 2015). ß-glukanlar, laktobasillerin bağırsak epiteline yapışmasını kolaylaştırmasından dolayı probiyotiklerin etkinliği üzerinde de olumlu bir etkiye sahip olabilirler (Garai-Ibabe ve ark., 2010).

Hücre duvarı parçaları

Lipoteikoik asit (LTA) gibi bakteriyel hücre duvarını oluşturan birçok bileşen, immünojenik özellik göstermekte, spesifik bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmaktadır. LTA, Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarlarında bulunmaktadır ve spontane olarak hücre dışına salınabilmektedir (Van Langevelde ve ark., 1998). Bazı çalışmalar, LTA'nın bağışıklık düzenleyici aktivitesi olan sitokinlerin üretimini desteklediğini göstermektedir (Kaji ve ark., 2010). Öte yandan, diğer araştırmacılar LTA'nın inflamatuvar rahatsızlıkları hafifletmediğini, aslında bağırsaktaki dokulara zararlı etki gösterdiğini belirtmişlerdir (Zadeh ve ark., 2012). LTA'nın sağlık üzerindeki etkilerinin detaylı bir şekilde incelendiği çalışmaların yapılmasına ve bu bileşenin yararlı ya da zararlı olarak hangi sınıfta kabul edilmesi gerektiğinin ortaya konulmasına ihtiyaç vardır.

Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolitler

Bağırsak mikrobiyotası, vitaminler, fenolik türevli bileşenler, organik asitler, kısa zincirli yağ asitleri, biyoaktif peptitler ve aromatik amino asitler de dahil olmak üzere bir dizi molekül üretmektedir. Yüksek biyoyararlanım oranı ve antioksidatif özellikleri nedeniyle bu maddelerin konakçı-mikrobiyom ilişkisinde önemli katkılar sunduğu düşünülmektedir (Żółkiewicz ve ark., 2020). Bazı bakteri türlerinin özellikle B12 vitamini olmak üzere çeşitli B grubu vitaminleri sentezlediği gösterilmiştir (Vogel ve ark., 2011). Bağırsak mikrobiyotasının aromatik amino asitlerin metabolizmasında aktif olarak rol aldığı düşünülmektedir. Bu amino asitler biyoaktif moleküller olarak böbrekler ve beyin gibi organlar ve kardiyovasküler sistem üzerinde etki potansiyeline sahiptir (Liu ve ark., 2020). Mikroorganizmalar tarafından üretilen kısa zincirli yağ asitleri genellikle bütirik asit, asetik asit ve propiyonik asitten oluşmakta ve bunlar arasında bütirik asidin anti-inflamatuvar özelliğe sahip olması nedeniyle kolon sağlığında önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Ou ve ark., 2013). Ayrıca, bütirik asit çeşitli gıda alerjilerine karşı geliştirilen tedavi yöntemlerinde de etkin olarak kullanılmaktadır (Homayouni Rad ve ark., 2021). Yine mikrobiyal metabolitlerden olan organik asitler (laktik asit, asetik asit gibi) hücrelerde pH değişimlerine neden olarak antimikrobiyal aktive göstermektedirler. Rathod ve ark. (2021) tarafından çeşitli organik asitlerin patojenik bakterilerin hücre zarında yer alan lipitleri çözerek sitoplazmaya girdiğini ve bu şekilde hücre içi azalan pH değerine bağlı olarak enzim aktivitelerini ve hücre gelişimini inhibe ettiğini bildirmiştir.

Paraprobiyotikler

Paraprobiyotikler, yeterli oranda kullanıldığında tüketicilere yararlı olan inaktive edilmiş mikrobiyal (probiyotik olan veya probiyotik olmayan) hücrelerdir (de Almada ve ark., 2016). Ayrıca, paraprobiyotikler canlı olmayan probiyotikler, inaktive edilmiş probiyotikler veya hayalet probiyotikler olarak da isimlendirilmektedir. Paraprobiyotik terimi ilk olarak Taverniti ve Guglielmetti (2011) tarafından önerilmiştir.

Probiyotikler ile gerçekleştirilen çalışmaların olumlu sonuçlarına rağmen, uygulanan probiyotik mikroorganizma canlı bir hücre olduğu için zaman zaman vücutta enfeksiyona neden olma riski taşımaktadır ve bazı tedavilerde probiyotik kullanımında tereddüt edilmektedir (Didari ve ark., 2014). Canlı probiyotik hücreler üzerindeki diğer endişeler ise zaman geçtikçe uzun vadede vücuttaki bağışıklık tepkilerinin farklılaşması, probiyotiklerin antibiyotik direncinin gelişmesi ve bu direnç genlerinin patojenlere yayılma olasılığıdır. Diğer taraftan, paraprobiyotikler inaktive edilmiş mikroorganizmalardır ve bu nedenle canlı probiyotik hücreler için öngörülen

tehlikeler bu grup için geçerli değildir. Paraprobiyotiklerin kültüre bağlı yöntemlerden yayma plak yöntemi ile gelişme yeteneğine sahip olmadığı ortaya konmuştur (de Almada ve ark., 2016). Özetle, paraprobiyotikler gıda ve farmasötik uygulamalar için elde edildikleri canlı probiyotik mikroorganizmalardan daha kararlı ve daha güvenlidir, çünkü canlılık faktörü ortadan kaldırılmış durumdadır.

Paraprobiyotiklerin Elde Edilmesinde Kullanılan İnaktivasyon Yöntemleri

Paraprobiyotik terimi cansız mikroorganizmaları tanımladığı için üretimlerinde probiyotiklerin inaktive edilmesi gerekmektedir. Paraprobiyotikleri elde etmek için kullanılan teknolojiler, mikroorganizmada canlılık kaybını tamamen veya büyük oranda azaltmak üzerine yoğunlaşmaktadırlar. Bu kapsamda, ısıl işlem, yüksek basınç, sonikasyon vb. uygulamalar bu amaçlar için yaygın olarak kullanılan teknolojiler arasında yer almaktadır (Cuevas-González ve ark., 2020). Ayrıca, hücre inaktivasyonu için oksidatif strese maruz bırakma, ultraviyole ışın ve atmosferik basınçlı plazma uygulamaları da kullanılmaktadır (Salminen ve ark., 2021).

Isıl işlem

Isıl işlemler, mikroorganizmaları etkisiz duruma getirmek için halihazırda en çok kullanılan yöntemlerden biridir. Burada doğrudan ısının etkisi ile mikroorganizmalar inaktive edilmektedir. Bu uygulamalarda esas olan uygulanan ısıl işlem ve uygulama süresinin gerekli inaktivasyon için yeterli olmasıdır (Lund ve ark., 2000). Probiyotik mikroorganizmalar üzerinde ısının etki şekli ile ilgili bazı gelişmeler rapor edilmiştir; ancak etki mekanizması ile ilgili belirsizlikler hala söz konusudur. Genel olarak, ısının mikroorganizmaların hücre zarı, DNA'sı, RNA'sı, ribozomları ve belirli enzimleri gibi farklı hücre yapılarında zararlara neden olarak hücre inaktivasyonunda rol aldığı kabul edilmektedir (Nguyen ve ark., 2006).

Yüksek hidrostatik basınç

Bakterilerin inaktivasyonunda yüksek basınç uzun yıllardır kullanılmaktadır. Yüksek basınç uygulamalarında kullanılan basınca bağlı olarak hücre yapılarının zarar görmesi ve enzimlerin denatüre olması sonucu bakteri ölümü gerçekleşmektedir (Farkas ve Hoover, 2000). Isıya karşı direnç gösteren bakterilerin diğer bakterilerden daha yüksek oranda basınca dirençli olduğu ve genel olarak bakterilerin basınç uygulamasına gelişme evrelerinin başlangıcında daha duyarlı oldukları bildirilmiştir (Moerman, 2005). Genellikle 100-400 MPa arasındaki basınç değerleri probiyotik mikroorganizmaların inaktivasyonunda kullanılmaktadır (Tsevdou ve Taoukis, 2011).

Ultrasonikasyon

Ultrason, insanın duyabileceği üst işitme sınırından daha yüksek frekanslara sahip ses dalgalarıdır (Zeuthen ve ark., 2003). Ses bir enerji türüdür ve X-ışınlarından farklı olarak ses elektromanyetik değildir. Ultrasonikasyon uygulamaları, mikrobiyal inaktivasyon için kullanılan termal olmayan yöntemler arasında yer almaktadır. Bu uygulamanın öldürücü etkisi ultrasonik ses dalgaları ile bakterilerin hücre duvarının parçalanmasından kaynaklanmaktadır (Piyasena ve ark., 2003). Ultrasonikasyon işleminde üretilen ses dalgaları kavitasyon yaratarak mikroorganizmaların hücre duvarlarına zarar vermektedir. Daha büyük mikrobiyal hücreler, basiller, anaerob mikroorganizmalar, vejetatif hücreler ve Gram-negatif mikroorganizmalar ultrasonik uygulamalara karşı daha duyarlıdırlar (Zeuthen ve ark., 2003). Genellikle, mikrobiyal inaktivasyon için 20 kHz gibi düşük frekanslar kullanılmaktadır.

Oksidatif stres

Bakteri hücrelerinin inaktivasyonunda kullanılan diğer bir uygulama ise oksidatif strese maruz bırakma işlemidir. Bu işlemde oksidan bir bileşen canlı hücre ortamına eklenerek hücreler inaktive edilmektedir (Mols ve Abee, 2011). Reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri gibi mikrobiyal sitoplazmada yüksek oranlarda bulunan oksidan ajanlar proteinler, membranlar ve genetik materyal gibi farklı hücre bileşenlerinde zarar ve hasara neden olabilir (Imlay, 2003). Mikroorganizma hücreleri bu reaktif türleri yok etmek, zararları önlemek ve hasar almış yapıları onarmak için belirli mekanizmalara sahiptir; ancak bu mekanizma için gerekli kapasite aşıldığında hücre canlılığı tehlikeye girmektedir (Marcén ve ark., 2017). Bu durum, artan stres faktörüne karşı kullanılacak mekanizma için daha fazla enerji harcanması ve sonrasında bakterinin mevcut enerjisini normal hücre faaliyetlerine aktaramamasına atfedilebilir.

Ultraviyole ışın

Ultraviyole (UV) ışınlarının bakteriyel hücre tarafından absorpsiyonu, DNA ve RNA'nın yapısında değişikliklere neden olarak mikroorganizmaların replikasyon mekanizmasını olumsuz etkilemekte ve böylece hücrenin ölümüne sebebiyet vermektedir (Elmnasser ve ark., 2007). Şu anda kullanılan cıva buharlı UV lambaları sabit dalga boyları, kısa ampul ömrü, düşük enerji verimliliği, uzun ısınma süresi, yüksek frekans ile çalışamama ve cıva nedeniyle çevre kirliliği gibi olumsuzluklar ile anılmaktadır (Vilhunen ve Sillanpää, 2010). Yeni geliştirilen UV ışık yayan diyotlar (UV-LED'ler), yukarıda bahsedilen yönlerden cıva buharlı UV lambalarının dezavantajlarını göstermedikleri için uygulamalarda ön plana çıkmaktadır (Lawal ve ark., 2018).

Atmosferik basınçlı plazma

Plazma, pozitif ve negatif yüklü iyonlardan, serbest elektronlardan ve aktifleştirilmiş nötr türlerden (uyarılmış ve radikal) oluşan iyonize gazın durumu olarak tanımlanabilir ve genellikle termal (veya denge) plazma ve soğuk (veya dengede olmayan) olmak üzere iki tipte sınıflandırılmaktadır (Juneja ve ark., 2018). Plazma UV fotonları, yüklü parçacıklar ve süperoksit, hidroksil radikalleri, nitrik oksit ve ozon gibi reaktif türler dahil olmak üzere çeşitli antimikrobiyallerin kaynağıdır. Plazma, ılımlı sıcaklık koşulları altında üretildiğinde, soğuk atmosferik plazma olarak tanımlanmaktadır. Soğuk atmosferik plazmalar, gazın oda sıcaklığında ve atmosfer basıncında elektriksel deşarjlarla uyarılmasıyla üretilmektedirler. Termal olmayan yenilikçi yöntemler arasında yer alan atmosferik basınçlı plazmalar, düşük basınçlı plazmalara göre sahip olduğu avantajlar nedeniyle

daha çok dikkat çekmektedir. Atmosferik basınçlı plazma, ortam basıncı ve sıcaklık koşulları altında oluşturulduğu için UV muamelesi gibi herhangi bir uygulama sınırı yoktur (Lu ve ark., 2012). Aynı zamanda, soğuk atmosferik basınç plazmalar ısıya duyarlı malzemelerin işlenmesine izin vermektedir. Plazma cihazları, düşük bir uygulama maliyeti sunmakta ve ortam sıcaklığı koşulları altında büyük miktarda reaktif türler üretmektedir. Herhangi bir hedefe kolay uygulama imkanı nedeniyle, atmosferik basınçlı plazmalar biyomedikal uygulamalar için çok popüler hale gelmiştir (Nakajima ve ark., 2015). UV ışınları ve yüklü parçacıklarla birleşen reaktif türler, hücre içindeki oksidasyon ve peroksidasyon işlemlerini katalize ederek mikrobiyal inaktivasyona neden olabilmektedir. Ayrıca, havadaki nem plazma aleti tarafından reaktif oksijen türlerinin üretimini artırabilir. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin hücreler üzerindeki zararlı etkileri proteinler, lipidler ve DNA gibi bazı hücresel biyomakromoleküller ile reaksiyona girme yetenekleri ile ilişkilendirilebilmektedir.

Probiyotik, Postbiyotik ve Paraprobiyotiklerin İnsan Sağlığı Üzerindeki Etkileri

Probiyotiklerin Sağlık ile İlişkileri

Anti-patojenik aktivite, probiyotiklerin doğal olarak en yararlı etkilerinden biridir, çünkü standart antibiyotiklerin tam tersine, bağırsak mikrobiyotasının çok çeşitli ve karışık popülasyonundaki bozulma veya farklılıklar probiyotikler ile düzeltilebilir (Kerry ve ark., 2018). Çok sayıda probiyotik tarafından bakteriyosinler, organik asitler, asetaldehitler, hidrojen peroksit ve peptitler gibi çeşitli antimikrobiyal bileşiklerin üretildiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Islam, 2016). Bu bileşikler içinde, özellikle peptitler, mikrobiyal hücre zarının geçirgenliğini artırarak zar yapısının depolarize hale gelmesine ve sonucunda hücre ölümüne sebep olur (Simova ve ark., 2009). Ayrıca, bu bileşiklerin birkaçı, laktik ve asetik asitler gibi organik asitler ile ortam asitliğini azaltarak etki göstermektedir (Kareem ve ark., 2014). Dolayısıyla, probiyotik mikroorganizmanın etkileri, ürettikleri postbiyotik bileşenlerle ilişkilendirilebilir.

Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan mikroorganizmalar ile obezite ve diyabet gibi metabolizmayı etkileyen hastalıklar arasında bir bağlantı olabileceği bildirilmiştir (Larsen ve ark., 2010). Bunun neticesinde, probiyotik kullanımı ile yararlı mikrobiyota seviyesinin yükseltilmesinin, hastalığın düzeltilmesinde önemli bir etki göstermesi beklenmektedir. Probiyotikler çoğu durumda, sempatik sinir sistemini uyararak termojenik ve lipolitik tepkiler ile kilo kaybına yardımcı olabilirler (Karimi ve ark., 2015). Probiyotik *Lb. gasseri* BNR17 suşunun yağ dokusundaki artışı engelleme ve bu sayede leptin salınımını dengeleme işlevlerini gösterdiği ortaya konmuştur (Kang ve ark., 2013). *Lb. casei*, *Lb. acidophilus* ve *B. longum* gibi diğer probiyotik mikroorganizmaların da hipokolesterolemik etkileri olduğu bildirilmiştir (Karimi ve ark., 2015).

Yapılan *in vitro* çalışmalarda, *Lb. fermentum* NCIMB-5221 ve NCIMB-8829 suşlarının kolorektal kanser hücrelerini engellemede ve ferülik asit üretimini sağlamasıyla normal epitelyal bağırsak hücre gelişimini ve büyümesini desteklemede rol aldığı gösterilmiştir (Khan ve ark., 2021). Probiyotikler ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisine yardımcı olabilir. Bu hastalıkların kökeni tam olarak anlaşılamamıştır; ancak kronik ve tekrarlayan enfeksiyonlar veya bağırsak iltihabı ile ilişkili oldukları açıktır (Markowiak ve Śliżewska, 2017). Ayrıca birçok çalışma, laktoz intoleransı (Montalto ve ark., 2006), huzursuz bağırsak sendromu ve peptik ülserlerin (Lesbros-Pantoflickova ve ark., 2007) önlenmesinde probiyotiklerin olumlu etkilerini belirlemiştir.

İshal tedavisinde probiyotiklerin uygulanmasına ilişkin birçok rapor bulunmaktadır. Akut, sulu ishali olan hastalara *Saccharomyces boulardii* mayasının uygulanması takip eden iki ayda bu tür şikayetlerin azalmasına ve hastaların iyileşmesine neden olmuştur (Billoo ve ark., 2006). *Lb. gasseri* CECT5714 ve *Lb. coryniformis* CECT5711 suşlarını içeren fermente bir ürünün etkisinin 30 sağlıklı gönüllü üzerinde çift kör bir denemede incelendiği bir çalışmada, probiyotik suşları kullanan deneklerde hiçbir olumsuz etki gözlenmemiş ve hatta kısa zincirli yağ asitlerinin üretimi, dışkı sıklığı-hacmi ve bağırsak fonksiyonunun iyileşmesi dahil olmak üzere bazı olumlu etkiler gözlemlenmiştir (Olivares ve ark., 2006).

Postbiyotiklerin Sağlık ile İlişkileri

Kısa zincirli yağ asitleri (KZYA'lar), bağırsak bakterilerinin fermantasyon sırasında ürettikleri ana metabolit grubudur (Kim ve ark., 2018). KZYA'lar arasında asetat, propiyonat ve bütirat fermantasyon sırasında en çok üretilenlerdir. KZYA'lar, bağırsak lümeninden kan dolaşımına taşınma yoluyla bağırsaktaki mukozal bariyeri korumak için merkezi metabolik işlevleri yerine getirmektedirler. Kan dolaşımındaki KZYA'lar sinyal molekülleri olarak görev yaptıkları organlar tarafından emilirler. Böylece lipid metabolizmasını, glikoz ve insülin homeostazını iyileştirerek genetik metabolizma dengesizliğinin düzenlenmesine katkıda bulunurlar (Canfora ve ark., 2015). Bunlara ek olarak, bütirat, bağırsak büyümesi ve farklılaşmasında önemli bir role sahiptir (Patel ve Denning, 2013), bu nedenle uzun zamandır ana bileşen olarak kolon hastalıklarını tedavi etmek için klinik deneylerde kullanılmaktadır. Glikoz metabolizmasını düzenlediği için diyabet tedavilerinde de kullanılmıştır (Bouter ve ark., 2018). KZYA'ların anti-tümör etkileri, kolon epiteli üzerinde anti-inflamatuvar etkileri, bağışıklık bozukluklarının gelişimine karşı koruma, obezite kontrolü, glukoz homeostaz kontrolü, iştah düzenlemesi ve kardiyovasküler etkiler ile ilişkisi hakkında raporlar bulunmaktadır (Morrison ve Preston, 2016).

Bacillus pumilus 3–19 suşunun proteolitik enzimlerinin, hücre dışı polimerik maddelerin parçalanmasına ve hastanelerde edinilen birçok enfeksiyondan sorumlu fırsatçı bir patojen olarak bilinen *Serratia marcescens* tarafından üretilen biyofilmin önemli ölçüde yok edilmesini sağladığı bildirilmiştir (Mitrofanova ve ark., 2017). Bu nedenle ilgili suşun proteolitik enzimlerinin dolaylı olarak anti-inflamatuvar etki gösterdiği söylenebilir. Mikrobiyota tarafından üretilen postbiyotikler arasında peptitler de bulunmaktadır. Bakteriyosinler bu peptitler arasında yer almaktadır. Bu peptit dizileri, bakterilerin zarlarında gözenekler

oluşturdukları veya bakteri duvarının sentezini engelledikleri için "antimikrobiyal peptitler" olarak adlandırılmaktadırlar (Scocchi ve ark., 2016).

LTA ve teikoik asit, Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarı kütlesinin yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır (Saeui ve ark., 2015). Teikoik asit konakçı ile bakteri interaksiyonu sağlarken, lipoteikoik konakçı immünomodülatörü, diğer bir ifade ile bağışıklık sisteminin düzenleyicisi olarak rol almaktadır (Shiraishi ve ark., 2016). Bakterilerin hücre duvarı bileşenlerinden biri de plazmalojenlerdir. Aslında, plazmalojenler bakterilerden protozoalara, omurgasızlara ve memelilere kadar organizmalarda potansiyel olarak önemli işlevleri olan bir lipit grubudur (Řezanka ve ark., 2012). Fizyolojik olarak, plazmalojenler nörodejenerasyon, kalp yetmezliği, tip II diyabet, obezite, iltihaplanma ve kanserde engelleyici olarak rol almaktadırlar (Wallner ve Schmitz, 2011). Gerçekleştirilen bir klinik çalışmada, Alzheimer hastalığı olan hastalarda günlük oral plazmalojen alımının zihin işlevlerini iyileştirdiğini bildirilmiştir (Hossain ve ark., 2018).

Paraprobiyotiklerin Sağlık ile İlişkileri

İn vitro çalışmaların birçoğu, farklı *Lactobacillus, Bifidobacterium* ve *Saccharomyces* cinslerinden elde edilen paraprobiyotiklere yoğunlaşmaktadır. Paraprobiyotiklerin çoğunun biyolojik etki mekanizmalarının tam olarak doğrulanamamasına rağmen, bilimsel kanıtlar paraprobiyotiklerin, doğrudan veya dolaylı yollar ile antimikrobiyal, antioksidan ve bağışıklık sistemini düzenleyici aktiviteler gibi çeşitli fonksiyonel yeteneklere sahip olduğunu onaylamaktadır (Cuevas-González ve ark., 2020).

Son yıllarda, hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, paraprobiyotiklerin sağlık yararları olduğuna dair kanıtlar sunmaktadır. Warda ve arkadaşları (2019) *Lb. fermentum* ve *Lb. delbrueckii* suşlarını içeren bir paraprobiyotik ürünün uygulamasının model farelerin davranışları üzerinde etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar, uygulama yapılan model hayvanlarda bulunan stres hormonu kortikosteronun daha düşük stres seviyeleri gösterdiğini ve buna bağlı olarak hayvanların sosyalliğinin arttığını görmüşlerdir. Başka bir çalışmada, *Lb. reuteri* paraprobiyotiğinin yüksek yağlı diyetle beslenen sıçanlarda insülin direnci ve buna benzer etkiler üzerindeki etkileri araştırılmıştır (Hsieh ve ark., 2016). Paraprobiyotik uygulanmasının insülin direncini, glukoz intoleransını önemli ölçüde iyileştirdiği ve karaciğerde lipid çoğalmasını durduğu hatta azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca, *in vivo* hayvan modellerinde maya kaynaklı postbiyotik ve paraprobiyotiklerin koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. *Saccharomyces boulardii* paraprobiyotiği uygulamasının bağırsak geçirgenliğini önlediği ve sonuç olarak farelerde bağırsak tıkanıklığının neden olduğu bakteriyel translokasyonu azalttığı tespit edilmiştir (Generoso ve ark., 2011).

Nishida ve arkadaşları (2017) *Lb. gasseri* paraprobiyotiğinin günlük tüketimi ile tıp öğrencilerinin stresli durumlarında uyku kalitesini iyileştirdiğini ve bağırsak düzenini normalleştirdiğini bildirmişlerdir. Farklı bir çalışmada, *Lb. paracasei* paraprobiyotiği kullanan deneklerde soğuk algınlığı enfeksiyonlarına karşı bir direnç oluşumu görülmüştür (Murata ve ark., 2018). *Lb. pentosus* b240 paraprobiyotiği uygulamasının (20 hafta boyunca günde bir kez) yaşlı kişilerde enfeksiyona karşı mukozal bağışıklık yoluyla artan direnç sayesinde soğuk algınlığına karşı koruyucu bir etki gösterdiği tespit edilmiştir (Shinkai ve ark., 2013). *Lb. lactis subsp. cremoris* H61'in öldürülmüş hücrelerinin uygulanması ile kadınlarda bazı cilt özelliklerinin (cilt nemi ve saç kökleri gibi) ve vücut özelliklerinin iyileştiği gözlemlenmiştir (Kimoto-Nira ve ark., 2012).

Sonuç

Probiyotik organizmalar, insan bağırsak mikrobiyotasının dengesinin korunması için çok önemlidir. Çok sayıda bilimsel makale, probiyotiklerin konakçının sağlığı üzerindeki olumlu etkilerini doğrulamaktadır. Paraprobiyotik ve postbiyotik kavramı ise probiyotiklere ek çeşitli biyoaktiviteler sunarak sırasıyla konakçıya fayda sağlayabilecek canlı olmayan mikroorganizmaları ve bakteri içermeyen metabolitleri ifade etmektedir. Bu derlemede sunulan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalardan elde edilen sonuçlar, bazı postbiyotiklerin ve paraprobiyotiklerin anti-inflamatuvar, immünomodülatör, antioksidan ve antimikrobiyal gibi çeşitli biyoaktiviteler sergilediğini göstermektedir. Bu biyoaktiviteler klinik araştırmalarda görülen sağlığı iyileştirici etkilerle ilgili olmasına rağmen mevcut bilimsel raporlarda etki mekanizmaları ve ilgili yolakları henüz tam olarak açıklanmamıştır. Bunun için, gelecekteki yaklaşımlar fonksiyonel mekanizmaların daha iyi anlaşılması için etki yollarını detaylandıracak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara odaklanmalıdır. Ayrıca, tasarlanacak çalışmalarda metabolomik çalışmalarla birlikte rastgele plasebo kontrollü klinik müdahale denemeleri de yapılarak paraprobiyotik ve postbiyotik takviyesinin sağlık iddialarını desteklemeye ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm bunlara rağmen, paraprobiyotikler ve postbiyotikler endüstri için fonksiyonel içerikli biyoteknolojik ürünlerin geliştirilmesinde kesinlikle yüksek bir potansiyele sahiptir. Dolayısıyla, endüstriyel düzeyde paraprobiyotiklerin ve postbiyotiklerin üretimi için büyük ölçekli üretim süreçlerinin dizayn edilmesi gerekmektedir. Bunun yanı sıra, üretim süreci için yeni probiyotik suşların ve postbiyotiklerin keşfedilmesi ve paraprobiyotiklerin karakterizasyonuna izin verecek yeni tekniklerin belirlenmesi oldukça büyük önem arz etmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

Amaretti A di Nunzio M, Pompei A, Raimondi S, Rossi M, Bordoni A. 2013. Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities. Applied Microbiology and Biotechnology, 97(2): 809-817. DOI: https://doi.org/10.1007/s00253-012-4241-7

Ayichew T, Belete A, Alebachew T, Tsehaye H, Berhanu H, Minwuyelet A. 2017. Bacterial probiotics their importances and limitations: a review. Journal of Nutrition and Health Sciences, 4(2): 1-8.

Aziz Q, Doré J, Emmanuel A, Guarner F, Quigley E. 2013. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concepts and future directions. Neurogastroenterology & Motility, 25(1): 4-15. DOI: https://doi.org/10.1111/nmo.12046

Bastiaanssen TF, Cowan CS, Claesson MJ, Dinan TG, Cryan JF. 2019. Making sense of… the microbiome in psychiatry. International Journal of Neuropsychopharmacology, 22(1): 37-52. DOI: https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy067

Billoo AG, Memon M, Khaskheli S, Murtaza G, Iqbal K, Shekhani MS, Siddiqi AQ. 2006. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. World Journal of Gastroenterology*:* WJG, 12(28): 4557-4560. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i28.4557

Bouter K, Bakker G, Levin E, Hartstra A, Kootte R, Udayappan S, Katiraei S, Bahler L, Gilijamse P, Tremaroli V. 2018. Differential metabolic effects of oral butyrate treatment in lean versus metabolic syndrome subjects. Clinical and Translational Gastroenterology, 9(155): 1-10. DOI: https://doi.org/10.1038/s41424-018-0025-4

Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. 2015**.** Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. Nature Reviews Endocrinology, 11(10): 577-591. DOI: https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128

Cuevas-González P, Liceaga A, Aguilar-Toalá J. 2020. Postbiotics and paraprobiotics: From concepts to applications. Food Research International, 136: 109502. DOI: https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109502

de Almada CN, Almada CN, Martinez RC, Sant'Ana AS. 2016. Paraprobiotics: Evidences on their ability to modify biological responses, inactivation methods and perspectives on their application in foods. Trends in Food Science & Technology, 58: 96-114. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.09.011

De Marco S, Sichetti M, Muradyan D, Piccioni M, Traina G, Pagiotti R, Pietrella D. 2018. Probiotic cell-free supernatants exhibited anti-inflammatory and antioxidant activity on human gut epithelial cells and macrophages stimulated with LPS. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2018: 1756308. DOI: https://doi.org/10.1155/2018/1756308

Didari T, Solki S, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. 2014. A systematic review of the safety of probiotics. Expert Opinion on Drug Safety, 13(2): 227-239. DOI: https://doi.org/10.1517/14740338.2014.872627

Edwards SM, Cunningham SA, Dunlop AL, Corwin EJ. 2017. The maternal gut microbiome during pregnancy. *MCN*. The American Journal of Maternal Child Nursing, 42(6): 310-317. DOI: https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000372

Elmnasser N, Guillou S, Leroi F, Orange N, Bakhrouf A, Federighi M. 2007. Pulsed-light system as a novel food decontamination technology: a review. Canadian Journal of Microbiology, 53(7): 813-821. 12. DOI: https://doi.org/ 10.1139/W07-042

Farkas DF, Hoover DG. 2000. High pressure processing. Journal of Food Science, 65: 47-64. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2000.tb00618.x

Gamar-Nourani L, Blondeau K, Simonet JM. 1998. Influence of culture conditions on exopolysaccharide production by *Lactobacillus rhamnosus* strain C83. Journal of Applied Microbiology, 85(4): 664-672. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1998.00574.x

Garai-Ibabe G, Dueñas MT, Irastorza A, Sierra-Filardi E, Werning ML, López P, Corbí AL, De Palencia PF. 2010. Naturally occurring 2-substituted (1, 3)-β-D-glucan producing *Lactobacillus suebicus* and *Pediococcus parvulus* strains with potential utility in the production of functional foods. Bioresource Technology, 101(23): 9254-9263. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biortech.2010.07.050

Generoso SV, Viana ML, Santos RG, Arantes RM, Martins FS, Nicoli JR, Machado JA, Correia MIT, Cardoso VN. 2011. Protection against increased intestinal permeability and bacterial translocation induced by intestinal obstruction in mice treated with viable and heat-killed *Saccharomyces boulardii*. European Journal of Nutrition, 50(4): 261-269. DOI: https://doi.org/10.1007/s00394-010-0134-7

Gou W, Fu Y, Yue L, Chen G-d, Cai X, Shuai M, Xu F, Yi X, Chen H, Zhu Y. 2020. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19. MedRxiv (preprint). DOI: https://doi.org/10.1101/2020.04. 22.20076091

Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, Morelli L, Canani RB, Flint HJ, Salminen S. 2014. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 11: 506-514. DOI: https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66

Homayouni Rad A, Aghebati Maleki L, Samadi Kafil H, Abbasi A. 2021. Postbiotics: A novel strategy in food allergy treatment. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 61(3): 492-499. DOI: https://doi.org/10.1080/10408398. 2020.1738333

Hossain MS, Tajima A, Kotoura S, Katafuchi T. 2018. Oral ingestion of plasmalogens can attenuate the LPS-induced memory loss and microglial activation. Biochemical and Biophysical Research Communications, 496(4): 1033-1039. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.01.078

Hsieh F-C, Lan C-CE, Huang, T-Y, Chen K-W, Chai C-Y, Chen W-T, Fang A-H, Chen, Y-H, Wu C-S. 2016. Heat-killed and live *Lactobacillus reuteri* GMNL-263 exhibit similar effects on improving metabolic functions in high-fat diet-induced obese rats. Food & Function, 7(5): 2374-2388. DOI: https://doi.org/10.1039/C5FO01396H

Imlay JA. 2003. Pathways of oxidative damge. Annual Review of Microbiology, 57: 395-418. DOI: https://doi.org/10.1146/ annurev.micro.57.030502.090938.

Islam SU. 2016. Clinical uses of probiotics. Medicine, 95(5): e2658. DOI: https://doi.org/ 10.1097/MD.000000 0000002658

Juneja VK, Dwivedi HP, Sofos JN. (Eds.) 2018. Microbial control and food preservation: Theory and practice. Springer.

Kaji R, Kiyoshima-Shibata J, Nagaoka M, Nanno M, Shida K. 2010. Bacterial teichoic acids reverse predominant IL-12 production induced by certain lactobacillus strains into predominant IL-10 production via TLR2-dependent ERK activation in macrophages. The Journal of Immunology, 184(7): 3505-3513. DOI: https://doi.org/10.4049/ jimmunol.0901569

Kang J-H, Yun S-I, Park M-H, Park J-H, Jeong S-Y, Park H-O. 2013. Anti-obesity effect of *Lactobacillus gasseri* BNR17 in high-sucrose diet-induced obese mice. PloS One, 8(1): e54617. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054617

Kareem KY, Hooi Ling F, Teck Chwen L, May Foong O, Anjas Asmara S. 2014. Inhibitory activity of postbiotic produced by strains of *Lactobacillus plantarum* using reconstituted media supplemented with inulin. Gut Pathogens, 6(1): 1-7. DOI: https://doi.org/10.1186/1757-4749-6-23

Karimi G, Sabran MR, Jamaluddin R, Parvaneh K, Mohtarrudin N, Ahmad Z, Khazaai H, Khodavandi A. 2015. The anti-obesity effects of *Lactobacillus casei* strain Shirota versus Orlistat on high fat diet-induced obese rats. Food & Nutrition Research, 59(1): 29273. DOI: https://doi.org/10.3402/ fnr.v59.29273

Kerry RG, Patra JK, Gouda S, Park Y, Shin H-S, Das G. 2018. Benefaction of probiotics for human health: A review. Journal of Food and Drug Analysis, 26(3): 927-939. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.01.002

Khalil ES, Abd Manap MY, Mustafa S, Alhelli AM, Shokryazdan P. 2018. Probiotic properties of exopolysaccharide-producing *Lactobacillus* strains isolated from tempoyak. Molecules, 23(2): 398. DOI: https://doi.org/10.3390/molecules23020398

Khan FM, Morya S, Chattu VK. 2021. Probiotics as a boon in Food diligence: Emphasizing the therapeutic roles of Probiotic beverages on consumers' health. Journal of Applied and Natural Science, 13(2): 700-714. DOI: https://doi.org/10.31018/jans.v13i2.2683

Kim M, Friesen L, Park J, Kim HM, Kim CH. 2018. Microbial metabolites, short-chain fatty acids, restrain tissue bacterial load, chronic inflammation, and associated cancer in the colon of mice. European Journal of Immunology, 48(7): 1235-1247. DOI: https://doi.org/10.1002/eji.201747122

Kimoto-Nira H, Aoki R, Sasaki K, Suzuki C, Mizumachi K. 2012. Oral intake of heat-killed cells of *Lactococcus lactis* strain H61 promotes skin health in women. Journal of Nutritional Science, 1: e18. DOI: https://doi.org/10.1017/jns.2012.22

Kothari D, Patel S, Kim SK. 2019. Probiotic supplements might not be universally-effective and safe: A review. Biomedicine & Pharmacotherapy: 111: 537-547. DOI: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.104

Larsen N, Vogensen FK, Van Den Berg FW, Nielsen DS, Andreasen AS, Pedersen BK, Al-Soud WA, Sørensen SJ, Hansen LH, Jakobsen M. 2010. Gut microbiota in human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. PloS One, 5(2): e9085. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009085

Lawal O, Cosman J, Pagan J. 2018. UV-C LED devices and systems: current and future state. IUVA News, 20(1): 22-28.

Lesbros-Pantoflickova D, Corthesy-Theulaz I, Blum AL. 2007. *Helicobacter pylori* and probiotics. The Journal of Nutrition, 137(3): 812S-818S. DOI: https://doi.org/10.1093/jn/137.3.812S

Liu Y, Hou Y, Wang G, Zheng X, Hao H. 2020. Gut microbial metabolites of aromatic amino acids as signals in host–microbe interplay. Trends in Endocrinology & Metabolism, 31(11): 818-834. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.02.012

Lu X, Laroussi M, Puech V. 2012. On atmospheric-pressure non-equilibrium plasma jets and plasma bullets. Plasma Sources Science and Technology, 21(3): 034005. DOI: https://doi.org/10.1088/0963-0252/21/3/034005

Lund B, Baird-Parker AC, Baird-Parker TC, Gould GW, Gould GW. 2000. Microbiological Safety and Quality of Food. Springer Science & Business Media. ISBN 0-8342-1323-0.

Makino S, Sato A, Goto A, Nakamura M, Ogawa M, Chiba Y, Hemmi J, Kano H, Takeda K, Okumura K. 2016. Enhanced natural killer cell activation by exopolysaccharides derived from yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1. Journal of Dairy Science, 99(2): 915-923. DOI: https://doi.org/10.3168/jds.2015-10376

Marcén M, Ruiz V, Serrano MJ, Condón S, Mañas P. 2017. Oxidative stress in *E. coli* cells upon exposure to heat treatments. *I*nternational Journal of Food Microbiology, 241: 198-205. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.10.023

Markowiak P, Śliżewska K. 2017. Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. Nutrients, 9(9): 1021. DOI: https://doi.org/10.3390/nu9091021

Mitrofanova O, Mardanova A, Evtugyn V, Bogomolnaya L, Sharipova M. 2017. Effects of *Bacillus* serine proteases on the bacterial biofilms. BioMed Research International, 2017: 8525912. DOI: https://doi.org/10.1155/2017/8525912

Moerman F. 2005. High hydrostatic pressure inactivation of vegetative microorganisms, aerobic and anaerobic spores in pork Marengo, a low acidic particulate food product. Meat Science, 69(2): 225-232. DOI: https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2004.07.001

Mols M, Abee T. 2011. Primary and secondary oxidative stress in *Bacillus*. Environmental Microbiology, 13(6): 1387-1394. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2011.02433.x

Montalto M, Curigliano V, Santoro L, Vastola M, Cammarota G, Manna R, Gasbarrini A, Gasbarrini G. 2006. Management and treatment of lactose malabsorption. World Journal of Gastroenterology: WJG, 12(2): 187-191. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i2.187

Morrison DJ, Preston T. 2016. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. Gut Microbes, 7(3): 189-200. DOI: https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082

Murata M, Kondo J, Iwabuchi N, Takahashi S, Yamauchi K, Abe F, Miura K. 2018. Effects of paraprobiotic *Lactobacillus paracasei* MCC1849 supplementation on symptoms of the common cold and mood states in healthy adults. Beneficial Microbes, 9(6): 855-864. DOI: https://doi.org/10.3920/BM2017.0197

Nakajima Y, Mukai K, Komatsu E, Rahayu HSE, Nur M, Ishijima T, Enomoto H, Uesugi Y, Sugama J, Nakatani T. 2015. A simple technique to improve contractile effect of cold plasma jet on acute mouse wound by dropping water. Plasma Processes and Polymers, 12(10): 1128-1138. DOI: https://doi.org/10.1002/ppap.201400236

Nguyen HT, Corry JE, Miles CA. 2006. Heat resistance and mechanism of heat inactivation in thermophilic campylobacters. Applied and Environmental Microbiology, 72(1): 908-913. DOI: https://doi.org/10.1128/AEM.72.1.908-913.2006

Nishida K, Sawada D, Kawai T, Kuwano Y, Fujiwara S, Rokutan K. 2017. Para-psychobiotic *Lactobacillus gasseri* CP 2305 ameliorates stress-related symptoms and sleep quality. Journal of Applied Microbiology, 123(6): 1561-1570. DOI: https://doi.org/10.1111/jam.13594

Nishime T, Borges A, Koga-Ito C, Machida M, Hein L, Kostov K. 2017. Non-thermal atmospheric pressure plasma jet applied to inactivation of different microorganisms. Surface and Coatings Technology, 312: 19-24. DOI: https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2016.07.076

Olivares M, Díaz-Ropero MP, Gómez N, Lara-Villoslada F, Sierra S, Maldonado JA, Martín R, López-Huertas E, Rodríguez JM, Xaus J. 2006. Oral administration of two probiotic strains, *Lactobacillus gasseri* CECT5714 and *Lactobacillus coryniformis* CECT5711, enhances the intestinal function of healthy adults. International Journal of Food Microbiology, 107(2): 104-111. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2005.08.019

Ou J, Carbonero F, Zoetendal EG, DeLany JP, Wang M, Newton K, Rex Gaskins H, OéKeefe SJD. 2013. Diet, microbiota, and microbial metabolites in colon cancer risk in rural Africans and African Americans. The American Journal of Clinical Nutrition, 98(1): 111-120. DOI: https://doi.org/10.3945/ajcn.112.056689

Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E. 2002. Probiotics: an overview of beneficial effects. Lactic Acid Bacteria: Genetics, Metabolism and Applications, 82: 279-289. DOI: https://doi.org/10.1007/978-94-017-2029-8_18

Patel RM, Denning PW. 2013. Therapeutic use of prebiotics, probiotics, and postbiotics to prevent necrotizing enterocolitis: what is the current evidence? Clinics in Perinatology, 40(1): 11-25. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clp.2012.12.002

Piyasena P, Mohareb E, McKellar RC. 2003. Inactivation of microbes using ultrasound: a review. International Journal of Food Microbiology, 87(3): 207-216. DOI: https://doi.org/10.1016/S0168-1605(03)00075-8

Rao SC, Athalye-Jape GK, Deshpande GC, Simmer KN, Patole SK. 2016. Probiotic supplementation and late-onset sepsis in preterm infants: a meta-analysis. Pediatrics, 137(3): e20153684. DOI: https://doi.org/10.1542/peds.2015-3684

Rathod NB, Phadke GG, Tabanelli G, Mane A, Ranveer RC, Pagarkar A, Ozogul F. 2021. Recent advances in bio-preservatives impacts of lactic acid bacteria and their metabolites on aquatic food products. Food Bioscience, 44: 101440. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101440

Řezanka T, Křesinová Z, Kolouchová I, Sigler K. 2012. Lipidomic analysis of bacterial plasmalogens. Folia Microbiologica, 57(5): 463-472. DOI: https://doi.org/10.1007/s12223-012-0178-6

Saeui CT, Urias E, Liu L, Mathew MP, Yarema KJ. 2015. Metabolic glycoengineering bacteria for therapeutic, recombinant protein, and metabolite production applications. Glycoconjugate Journal, 32(7): 425-441. DOI: https://doi.org/10.1007/s10719-015-9583-9

Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EM, Sander ME, Shamir R, Swan JR, Szajewska H, Vinderola G. 2021. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 18(9): 649-667. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101440

Scocchi, M., Mardirossian, M., Runti, G., Benincasa, M. (2016). Non-membrane permeabilizing modes of action of antimicrobial peptides on bacteria. Current topics in Medicinal Chemistry, 16(1): 76-88. DOI: https://doi.org/110.2174/1568026615666150703121009

Shinkai, S., Toba, M., Saito, T., Sato, I., Tsubouchi, M., Taira, K., Kakumoto, K., Inamatsu, T., Yoshida, H., Fujiwara, Y. (2013). Immunoprotective effects of oral intake of heat-killed *Lactobacillus pentosus* strain b240 in elderly adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. British Journal of Nutrition, 109(10): 1856-1865. DOI: https://doi.org/10.1017/S0007114512003753

Shiraishi T, Yokota S, Fukiya S, Yokota A. 2016. Structural diversity and biological significance of lipoteichoic acid in Gram-positive bacteria: focusing on beneficial probiotic lactic acid bacteria. Bioscience of Microbiota, Food and Health, 35(4): 147-161. DOI: https://doi.org/10.12938/bmfh.2016-006

Simova E, Beshkova D, Dimitrov ZP. 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. DOI: https://doi.org/10.12938/bmfh.2016-006

Slavin J. 2013. Fiber and prebiotics: mechanisms and health benefits. Nutrients, 5(4): 1417-1435. DOI: https://doi.org/10.3390/nu5041417

Sotoudegan F, Daniali M, Hassani S, Nikfar S, Abdollahi M. 2019. Reappraisal of probiotics' safety in human. Food and Chemical Toxicology, 129: 22-29. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.04.032

Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. 2019. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. Nature Medicine, 25(5): 716-729. DOI: https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x

Taverniti V, Guglielmetti S. 2011. The immunomodulatory properties of probiotic microorganisms beyond their viability (ghost probiotics: proposal of paraprobiotic concept). Genes & Nutrition, 6(3): 261-274. DOI: https://doi.org/10.1007/s12263-011-0218-x

Tsevdou MS, Taoukis PS. 2011. Effect of non-thermal processing by High Hydrostatic Pressure on the survival of probiotic microorganisms: Study on *Bifidobacteria* spp. Anaerobe, 17(6): 456-458. DOI: https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.06.007

Tsilingiri K, Rescigno M. 2013. Postbiotics: what else? Beneficial Microbes, 4(1): 101-107. DOI: https://doi.org/10.3920/BM2012.0046

Van Langevelde P, Van Dissel J, Ravensbergen E, Appelmelk B, Schrijver I, Groeneveld P. 1998. Antibiotic-induced release of lipoteichoic acid and peptidoglycan from *Staphylococcus aureus*: quantitative measurements and biological reactivities. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 42(12): 3073-3078. DOI: https://doi.org/10.1128/AAC.42.12.3073

Vetvicka V, Vetvickova J. 2015. Glucan supplementation enhances the immune response against an influenza challenge in mice. Annals of Translational Medicine, 3(2): 22. DOI: https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.08

Vilhunen S, Sillanpää M. 2010. Recent developments in photochemical and chemical AOPs in water treatment: a mini-review. Reviews in Environmental Science and Bio/Technology, 9(4): 323-330. DOI: https://doi.org/10.1007/s11157-010-9216-5

Vogel RF, Pavlovic M, Ehrmann MA, Wiezer A, Liesegang H, Offschanka S, Voget S, Angelov A, Böcker G, Liebl W. 2011. Genomic analysis reveals *Lactobacillus sanfranciscensis* as stable element in traditional sourdoughs, Microbial Cell Factories, 10(Suppl 1): S6. DOI: https://doi.org/10.1186/1475-2859-10-S1-S6

Wallner S, Schmitz G. 2011. Plasmalogens the neglected regulatory and scavenging lipid species. Chemistry and Physics of Lipids, 164(6): 573-589. DOI: https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2011.06.008

Warda AK, Rea K, Fitzgerald P, Hueston C, Gonzalez-Tortuero E, Dinan TG, Hill C. 2019. Heat-killed lactobacilli alter both microbiota composition and behaviour. Behavioural Brain Research, 362: 213-223. DOI: https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.12.047

West C, Stanisz AM, Wong A, Kunze WA. 2016. Effects of *Saccharomyces cerevisiae* or *boulardii* yeasts on acute stress induced intestinal dysmotility. World Journal of Gastroenterology, 22(48): 10532. DOI: https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i48.10532

Zadeh M, Khan MW, Goh YJ, Selle K, Owen JL, Klaenhammer T, Mohamadzadeh M 2012. Induction of intestinal pro-inflammatory immune responses by lipoteichoic acid. Journal of Inflammation, 9(1): 1-12. DOI: https://doi.org/10.1186/1476-9255-9-7

Zeuthen P, Bøgh-Sørensen L. (Eds.) 2003. Food preservation techniques. Woodhead Publishing, USA.

Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. 2020. Postbiotics—a step beyond pre-and probiotics. Nutrients, 12(8): 2189. DOI: https://doi.org/10.3390/nu12082189