

Laktik Asit Bakterileri, Antimikrobiyal Metabolitler ve Probiyotik Bakteriler

Editör
ZEKİ GÜRLER
RECEP KARA

BİDGE Yayınları

Laktik Asit Bakterileri, Antimikrobiyal Metabolitler ve Probiyotik Bakteriler

Editör: Prof. Dr. Zeki GÜRLER & Prof. Dr. Recep KARA

ISBN: 978-625-372-299-9

1. Baskı

Sayfa Düzeni: Gözde YÜCEL

Yayınlama Tarihi: 15.08.2024

BİDGE Yayınları

Bu eserin bütün hakları saklıdır. Kaynak gösterilerek tanıtım için yapılacak kısa alıntılar dışında yayıncının ve editörün yazılı izni olmaksızın hiçbir yolla çoğaltılamaz.

Sertifika No: 71374

Yayın hakları © BİDGE Yayınları

www.bidgeyayinlari.com.tr - bidgeyayinlari@gmail.com

Krc Bilişim Ticaret ve Organizasyon Ltd. Şti.

Güzeltepe Mahallesi Abidin Daver Sokak Sefer Apartmanı No: 7/9 Çankaya / Ankara



İçindekiler

Laktik Asit Bakterileri ve Antimikrobiyal Metabolitleri4

Osman KÜÇÜKKURT

Zeki GÜRLER

Antimikrobiyal Metabolitler ve Etki Mekanizmaları..... 18

Osman KÜÇÜKKURT

Recep KARA

Zeki GÜRLER

Probiyotik Bakteriler ve Sağlık Üzerine Etkisi 33

Elif Reyhan ÇİFTÇİ

Recep KARA

BÖLÜM I

Laktik Asit Bakterileri ve Antimikrobiyal Metabolitleri

Osman KÜÇÜKKURT¹
Zeki GÜRLER²

Giriş

1919 yılında Orla-Jensen'in yapmış olduğu çalışmaya göre laktik asit bakterileri; Gram pozitif, katalaz negatif, hareketsiz, sporsuz, çubuk veya kok şeklinde, karbonhidratları ve yüksek alkollerini fermente ederek laktik asit oluşturan, doğal bir grup olarak tanımlanmıştır. Bu bakteriler fermantasyon teknolojisinin tipik bakterileri olup, gıdalarda uzun yıllardan beri güvenli bir şekilde kullanılmaktadırlar (Kurt ve Zorba, 2005). Günümüz fermente ürün olarak üretilen 400 çeşidin üstünde ürün mevcuttur. Bunlara peynir, süt, et, lahana, salatalık, fermente sucuk ve salam gibi ürünler örnek verilebilir. Bu gıdalarda fermantasyon ile glikolizis, lipolizis ve

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye, ORCID: 0000-0002-4670-659X, o_k1993@hotmail.com

² Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye, ORCID: 0000-0002-9037-2945, zgurler@aku.edu.tr

proteolizis sağlanarak farklı derecelerde tat ve lezzetler oluşması sağlanmaktadır (Dinçer ve ark., 2010).

Gıda endüstrisinde patojen olmayan ve fermente gıda üretiminde starter kültür olarak kullanılan birçok çeşit LAB bulunmaktadır; *Lactococcus* (süt), *Lactobacillus* (süt, et, sebze, hububat), *Leuconostoc* (sebze, süt), *Pediococcus* (sebze, et), *Oenococcus* (*O. oeni*, şarap), ve *Streptococcus* (*S. thermophilus*, süt) bunlardan bazılarıdır (Borriello ve ark., 2003).

Starter kültürlerde kullanılanların dışında da çok sayıda LAB mevcuttur. Bu bakterilerin sınırlı da olsa biyosentetik özellikleri vardır ve bu özelliklerinin devamı için pürin, pirimidin, vitaminler ve aminoasitler kullanılmaktadırlar ve fakültatif anaerob olarak kategorize edilir. Fermantasyon sonucu ile laktik asit üreten bu bakteriler elektron taşıma sistemine sahip değildir ve sitokrom taşımamaktadırlar. Bu bakterilerde enerji eldesi sadece substrat düzeyinde fosforilasyonla sağlanabilmektedir (Dinçer ve ark., 2010). LAB doğal olarak süt ve süt ürünlerinde, işlenmemiş taze veya çürümüş bitkilerde, hayvanların sindirim kanallarının normal florasında bulunmaktadır (Masood ve ark., 2011).

LAB'nin fermantasyon gibi özelliklerinin insan sağlığına etkisi bilinmesi yanında bu bakterilerin ürettiği antimikrobiyal maddelerin gıda raf ömrüne ve kalitesine olan olumlu etkileri büyük önem arz etmektedir. Modifiye atmosfer, kurutma, soğuk depolama gibi raf ömrünü arttırıcı önlemler tek başına yeterli olmayıp ek olarak insan sağlığına zararlı etkisi olmayan koruyucu alternatifler aranmaktadır (Reis ve ark., 2012). Kimyasal koruyucularla hazırlanmış gıdaların daha fazla tüketilmesi tüketicinin endişesini arttırmıştır ve bunun sonucunda doğal veya az işlem görmüş gıda arayışını başlatmış böylelikle de doğal olarak üretilmiş antimikrobiyal etmenlere karşı ilgi artmıştır (Cleveland ve ark., 2001). Günümüzde LAB'nin gıdalarla ilişkilendirilmesi ve insan sağlığı açısından güvenli olarak tanımlanması ile gıdalardaki biyogüvenlik çalışmaları yoğun olarak LAB'a odaklanmıştır (Garcia ve ark., 2010). Örneğin son yıllarda yapılan çalışmalarda LAB'nin

küf gelişimini engellediği ortaya konulmuştur (Dalie ve ark., 2010). Ayrıca LAB ile birlikte raf ömrünün uzatılması için yapılan masraflar görülebilir bir şekilde azalmıştır. Çünkü LAB yüksek teknolojiler kullanılmadan ve özel bir eğitim gerektirmeden kolaylıkla gıdaya uygulanabilmektedir. Bu olumlu yanı özellikle gelişmemiş ülkeler için öncelikli olarak tercih edilir hale gelmiştir (Reis ve ark., 2012).

LAB'nin ürettiği antimikrobiyal metabolit olan bakteriyosinler, birçok gram negatif ve gram pozitif bakteriler tarafından üretilmektedirler. LAB'nin ürettiği bakteriyosinlerin diğer bakteriyosinlerden daha çok tercih edilmesinin sebebi, LAB'nin çoğunluğunun doğal gıda izolatu olması ve gıda uygulamalarına kusursuz bir şekilde uyum sağlamalarından dolayıdır (Deegan ve ark., 2006). Bakteriyosinler belirli mikroorganizmalar üzerine etkili iken, nisin gibi bazı bakteriyosinler ise, birçok mikroorganizma üzerine etki edebilmektedir. Örneğin nisinin peynirde *Cl. tyrobutyricum*'u inhibe ettiği 1950'lerdeki çalışmalarda belirtilmiş ve o zamandan beri nisinin birçok bakteri üzerine etkileriyle alakalı çeşitli çalışmalar günümüze kadar yapılmıştır (Demirci, 2013).

Peptid olmayan inhibitörlerin ve pH'ın oluşumu, birçok mikroorganizma üzerine inhibitör etki edebilen H₂O₂, CO₂, alkol ve diasetil üretimi, asetik, ketoglutarik ve melonik asit gibi antibakteriyel etkiye sahip organik asitlerin oluşumu, bakteriyosinlerin diğer özelliklerindendir (Evren ve ark., 2006; Çön ve Gökalp, 2000). Gıda kaynaklı patojen olan veya olmayan kontaminantların büyük bir kısmı bu asitlere ve dolayısıyla pH düşüşüne karşı hassastır. Bu şekildeki antimikrobiyal etkileri sonucunda gıdalarda saklama koşullarında ekstra koruma, gıda bozulmaları sonucu oluşan ekonomik kaybın en aza indirilmesi, kimyasal koruyucuların azaltılması, besin zincirindeki patojenlerin oluşma riskinin en aza indirilmesi ve gıdalara daha az işlem uygulanmasını sağlayarak gıdanın besin değerinin korunmasını sağlamaktadır (Dinçer ve ark., 2010).

Günümüzde LAB'nin insan sağlığına olan yararlarıyla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Antikanserojen etkileri ve probiyotik etkileri bunlardan bazılarıdır (Altuntaş ve ark., 2010). Özellikle probiyotik olarak kullanılan bu bakteriler akut gastrointestinal enfeksiyonlarının tedavisi ve korunmasında, diyare, alerji ve bağırsak yangılarının önlenmesinde büyük etkisi olduğu bilinmektedir. Bu gibi rahatsızlıkların önlenmesini sağlayan probiyotikler vücutta üretilen antiinflavatuvar ve proinflavatuvar sitokinleri ve T yardımcı hücrelerin yeteneklerinin düzenlenmesini sağlamaktadır (Van Niel ve ark., 2002; Clancy, 2003; Isolauri, 2004; Wickens ve ark., 2008; Ryan ve ark., 2009). Probiyotik olarak kullanım aslında yeni keşfedilmiş bir olay değildir. Yıllardır insanlar fermente gıdaları tüketmekte ve bu fermentasyon işleminin gıda ömrünü uzattığını bilmektedirler ama bu bilginin kanıtlanması adına yapılan ilk çalışma 1907 yılında Metchnikoff'un yapmış olduğu çalışmadır. Bu alışmada Metchnikoff bağırsaklarda yaşayan bu bakterilerin probiyotik olarak pozitif etkisinin olduğundan bahsetmiştir. Hipotezinde laktobasillusların yoğurtlarda kullanılması ile insan sağlığını desteklediği üzerinde çalışılmıştır. (Metchnikoff, 1907).

Probiyotik bakteriler özellikle bağırsak rahatsızlıkları olan antibiyotiğe bağlı diyarenin tedavisinde veya korunmasında, yanlış beslenme sonucu yıkılan floranın yeniden oluşturulmasında, bazı bağırsak ameliyatları sonrasında flora kaybının tekrar kazanılmasında kullanılmaktadır. Bu hastalıklarda probiyotik kullanımının asıl hedefi bağırsaktaki florayı oluşturan mikroorganizmaların sayısını ve aktivitesini arttırmaktır (Rolfe, 2000).

LAB'nin insan sağlığına yararlı özelliklerinin yanında çok nadir de olsa zararlı etkilerine de bazı çalışmalarda rastlamak mümkündür. Örneğin; 2008 yılında Bernardeu ve arkadaşlarının LAB'nin prototipi olan *Lactobacilli* zerinde yaptığı bir çalışmaya göre, bu türün fermentasyon sonucunda antibiyotik direnci oluşturduğu, bazı zararlı biyolojik aminler ürettiği tespit edilmiştir. Ama bu yan etkilerin çok nadir olarak oluştuğu ve LAB'nin insan

sağlığı için güvenlidir olduğu sonucuna varılmıştır (Bernardeau ve ark., 2008).

Laktik Asit Bakterileri ve Genel Özellikleri

LAB'ni açık bir şekilde tanımlamak mümkün değildir. Genellikle karakteristik özelliklerine göre çeşitli tanımlamalar yapılmaktadır. Gram pozitif, sporsuz, katalaz negatif, sitokromdan yoksun, aneorobik ama oksijenli ortamda da gelişim gösterebilen (aerotolerant anaerobik), aside dayanıklı, fermentasyon sonucu, glikozu parçalayarak ana ürün olarak laktik asit üreten bakteriler olarak ifade edilmektedirler (Axelsson, 2004). Sitokrom içermeyen ve elektron taşıma sistemine sahip olmayan bu bakterilerin enerji eldesi yalnızca substrat düzeyinde fosforilasyon ile gerçekleşmektedir. LAB filogenetik ve metabolik çeşitlilik açısından 200'den fazla tür içermektedirler (Sun ve ark., 2015). Bu bakterilerin önemli cinsleri arasında *Carnobacterium*, *Lactobacillus*, *Lactococcus*, *Lactosphaera*, *Leuconostoc*, *Melissococcus*, *Oenococcus*, *Pediococcus*, *Streptococcus*, *Tetragenococcus*, *Vagococcus* ve *Weissella* gibi türler yer almaktadır (Dinçer ve ark., 2010). LAB laktozu %0,5 - 1,5 oranında laktik asit konsantrasyonu oluşana kadar parçalayabilirler, ama bazı türler bu oranı %3'e kadar çıkarabilmektedir (Yüksekdağ ve Beyatlı, 2003). LAB birçok besinin ve canlının doğal florasını oluşturmaktadırlar. Fermente ya da çürümüş gıdalarda, hayvansal gıdalarda, bitki veya toprakta, omurgalı ve omurgasız hayvanların doğal florasında bulunmaktadırlar (Duar ve ark., 2017). Daha çok gıdalardan izole edilmiş olmasına rağmen birincil kaynakları fermentatif gıdalar değildir. Çevresel ortamda özellikle lağımda, toprakta, buğday, çilek ve pancar gibi şeker içerikli bitkilerin üzerinde nadir de olsa bulunabilirler ve bu bakterilerin bitkilere ne gibi bir faydası olduğu bilinmemektedir (de Melo Pereira ve ark., 2012; Minervini ve ark., 2015; Mercier ve Lindow, 2000). Canlılarda ise izolasyon genellikle omurgasızlardan kelebek ve arılardan, omurgalılarından ise insan ağız boşluğundan, sindirim kanallarından ve vajinadan elde edilmektedir (Walter, 2008).

Laktik Asit Bakterilerinin Sınıflandırılması

LAB ile ilgili geçmişten bugüne kadar birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların her biri bugünkü özelliklerini ve sınıflandırılmış halini halini oluşturmıştır. LAB grubu ilk kez, sütü fermente ve koagüle etme özelliklerinden dolayı koliform bakterileri ile birlikte sınıflandırılmıştır (Yörük ve Güner, 2011). 1901 yılında gram pozitif olarak tanımlanması ile koliform bakteriler LAB grubundan ayrılmıştır. Daha sonra Orlajensen 1919 yılında LAB gram pozitif, spor oluşturmayan, hareketsiz, kok, kokobasil, karbonhidratları ve yüksek alkoller başlıca laktik asit oluşturarak fermente eden bir grup olarak tanımlamıştır (Stiles ve Holzapfel, 1997). LAB'nin tanımlanmasında en büyük etmenler de genomlarının dizilişi ve değişimi olmuştur. Buna en iyi örnek *Streptococcus* türlerinden biri olan *Streptococcus thermophilus*'un antibiyotik direnci ve adhezyon gibi patojenik genlerini zamanla kaybetmesidir. Gen azalmasının yanında zamanla gen kazanmaları da olmuştur. Örneğin LAB proteince zengin ortamlarda adaptasyon sağlaması ile peptidaz enzimini sağlayan genleri zamanla iki, üç katına çıkmıştır (Pfeiler ve Klaenhammer, 2007).

LAB karbonhidratı homofermentatif ve heterofermentatif olarak 2 farklı yoldan parçalarlar ve bu özelliklerine göre de sınıflandırılırlar. Homofermentatif LAB glikolizis (Embden-Meyerhof-Parnas Yolu) ile karbonhidratı parçalayanlar, heterofermentatif LAB ise glukoz-6-fostat (Warburg-Dickens-Horecker Yolu) ile karbonhidratı parçalayanlardır (Stoyanova ve ark., 2012). Glikolizis ile parçalanmada oluşan ürünün %98'i laktik asittir. Karbonhidratın glikoz-6-fosfat ile parçalanması sonucunda ise asetik asit, propiyonik asit, etil alkol, karbon dioksit ve diğer nötr yan ürünler (aseton ve diasetil gibi) oluşmaktadır. Homofermentatif laktik asit bakterilerine *Lactococcus lactis subsp. lactis*, *L. lactis subsp. cremoris*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* bv. *bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. helveticus*, *L. casei*, ve *L. Plantarum* örnek olarak verilebilir. Heterofermentatif LAB'ne ise bütün *Leuconostoc* türleri, bazı çubuk şekilli laktobasiller (*L. brevis*

ve *L. fermentum* gibi), bazı kok türleri (*Streptococcus acetoinicus* gibi) (Stoyanova ve ark., 2012).

Antimikrobiyal Metabolitlerin Gıda Endüstrisindeki Önemi

Günümüzde katkı maddesi içermeyen, az işlem görmüş, doğal lezzeti bozulmayan, sağlıklı besinler tüketici için tercih edilmekte iken, üretici için ise raf ömrü uzun, güvenli gıdalar tercih edilmektedir.. Tüketici için tercih edilen besinlerin en büyük sorunu çabuk bozulmalarıdır. Bundan dolayı gıdanın doğallığını bozmayacak, insan sağlığına olumsuz etki etmeyecek doğal koruma alternatifleri aranmaktadır. LAB, eski zamanlardan günümüze kadar gıdalarda farkında olarak ya da olmayarak doğal koruyucu olarak kullanılmaktadır. Özellikle günümüzde çoğu LAB türlerinin fermente gıdalarda kullanılması ve güvenli olarak kabul edilmesi (GRAS) ile önemi daha da artmıştır (Alvarez-Sieiro ve ark., 2016).

LAB'nin ürettiği antimikrobiyal metabolitleri, gıdanın patojen etkenlerden doğal yolla koruması, süt ve süt ürünlerinde asit oluşturmaları, aroma veya lezzet oluşturmaları; et ve et ürünlerinde fermente et ürünlerinde olgunlaşma süresini kontrol altına alması, raf ömrünü arttırması, renk ve aroma kazandırması, toksik olmamaları açısından gıda endüstrisi için günümüzde büyük bir öneme sahiptir (Yörük ve Güner, 2011).

LAB'nin ürettiği antimikrobiyal metabolitlerden özellikle bakteriyosinler hakkında çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. Bunun nedeni genel olarak güvenli (GRAS) kabul edilmeleri, düşük pH ve yüksek sıcaklığa karşı dayanıklı olmaları, insan hücrelerine karşı toksik bir etkisinin bulunmaması, gıda kökenli patojen etkenlere karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal etki göstermeleri, bakterisidal etkisi hücrenin stoplazmik membranıyla sınırlı kalması ve bunun sonucunda da antibiyotik direnci gibi bir sorunla karşılaşmamalarıdır (Dinçer ve ark., 2010).

LAB'nin ürettiği bakteriyosinler arasında *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* tarafından üretilen nisin, günümüzde süt, meyve suyu, konserve gıdalarda, biralarda, fermente gıdalarda ve kurutulmuş

etlerde herhangi bir olumsuz renk, aroma vs. yapmayacak dozlarda kullanılmaktadır. Nisin aynı zamanda gıdaların ambalaj malzemelerinin imalatında kullanılır. Polimer ambalaj malzemesinin iç yüzeyine uygulanarak gıdanın temas eden yüzeyine yavaşça geçmesi amaçlanır. Böylece gıdanın raf ömrünün ekstra olarak artması sağlanır (İbrahim, 2019).

Bakteriyosinlerden şimdiye kadar nisin ve pediocin PA-1 gıda katkı maddesi olarak ticarileştirilmiştir. Bunların dışında enterocin AS-48 veya lacticin 3147 gibi bakteriyosinlerle ilgili gıdalarda biyokoruyucu olma yolunda çeşitli çalışmalar yapılmaktadır (Sánchez-Hidalgo ve ark., 2011). Nisaplin™, 1962-1965 yılları arasın- da geliştirilen, nisinin ilk ticari ekstraktıdır (Dinçer ve ark., 2010). Saf ya da yarı saf halde gıdalarda biyokoruyucu olarak kullanılır. Aynı zamanda bakteriyosinler bakteriyosin üreten suşları içeren konsantre preparat formunda da bulunabilir. ALTA 2431™, pediocin PA-1 üreten suşları barındıran bir preparattır. Bu şekilde bakteriyosinler gıdalarda 50 civarı ülkede lisanslı olarak kullanılmaktadır (Alvarez-Sieiro ve ark., 2016). Gıdaların fiziksel şartları ve kimyasal bileşenleri bakteriyosinlerin aktivitesinde önemli bir etkiye sahiptir. Örneğin; Nisin, güçlü bir asidik ortamda, zayıf asidik ya da nötr bir ortama göre daha güçlü bir etki yapmaktadır (Akkoç ve ark., 2009).

Bakteriyosinler gıdalarda bozulmayı önlemenin dışında kalite artırılması ve aroma için de katılmaktadır. Peynir ve şarapların floralarının düzenlenmesinde kullanılabilir. Peynirlerde kalsiyum-D-laktat oluşumu kötü lezzet ve olumsuz yapısal oluşumlara neden olmaktadır. Bakteriyosin üreten suşlu starter kültürler de bu olumsuz etkinin giderilmesini sağlarlar (Akkoç ve ark., 2009).

LAB'nin diğer antimikrobiyal bileşiği olan laktik asit, LAB'nin en önemli ürünü olup, fermente gıdaların olgunlaşmasında, lezzet kazanmasında, pH'larının dengelenmesinde, antimikrobiyal etki sağlayıp gıdanın uzun süre korunması amacıyla gıda endüstrisinde kullanılmaktadır. Laktik asit günümüzde 400 çeşidin

üstünde fermente gıdanın oluşmasını sağlamaktadır. Turşu, salam, sucuk, peynir, yoğurt fermente ürünlerden bazılarıdır (Dinçer ve ark., 2010). Asetik asit de aynı laktik asitin kullanıldığı alanlarda kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak karkasların yıkanmasında yıkama suyuna katılmaktadır. Propiyonik asitler ise genellikle peynir, tereyağı, ekmek üretiminde oluşan mantarın kontrolünde ve bazı meyve sularında oluşan bakteriyel etkenlerin inhibe edilmesinde kullanılmaktadır. (Ray, 2004). Diasetilin antimikrobiyal etki için gıda katkı maddesi olarak yüksek dozda kullanılması gerekmektedir. Bu da ürünün duyuusal özelliklerinin bozulmasına neden olmaktadır. Daha çok diasetilin kullanılan malzemelerin temizliğinde kullanılması önerilmektedir (Demirci, 2013).

LAB'nin Ürettiği Antimikrobiyal Metabolitlerle İlgili Yapılan Çalışmalar

LAB'nin günümüzde öneminin artmasıyla birlikte bu bakteriler ve ürettikleri metabolitlerle ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Özellikle bakteriyosinler ile ilgili yapılan çalışmalar hem gıdalar için doğal bir biyokoruyucu olarak, hem de antibiyotik dirençliliğinin önüne geçebilme amacıyla büyük bir öneme sahiptir. Irkin ve Esmer'in 2015'de bakteriyosinlerle ilgili yaptıkları çalışmada, ürünlerin paketleme esnasında paket ile gıda yüzeyi arasındaki kontaminasyonu önlemek için gıda ambalajları ile bakteriyosinlerin birleştirilmesini esas almışlardır (Irkin ve Esmer, 2015). Shin ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı çalışmaya göre; *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococci* ve *Clostridium difficile* türlerinde methicillin direnci olduğu için methicilline alternatif olarak nisini kullanmışlardır (Shin ve ark., 2016). Joo ve arkadaşları 2012 yılında Nisinin tümör hücrelerinin büyümesini engelleyebileceğini, kanser hücrelerine karşı seçici sitotoksiste gösterebileceği hakkında çalışma yapmışlardır (Joo ve ark., 2012). Mataraci ve Dosler çalışmalarında bakteriyosinlerin bazı teröpatik ilaçlarla kombine bir şekilde sinerjişt etkileşimde olabileceğini göstermişlerdir (Mataraci ve Dosler, 2012).

Kaynaklar

Akkoç, N., Şanlıbaba, P., Akçelik, M. (2009). Bakteriyosinler: Alternatif Gıda Koruyucuları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 25(1), 59-70.

Altuntaş, E., G., Ayhan, K., Okcu, G., Erkanlı, K., Balcı, M. H., Sonakın, Ş. S. (2010). Çiğ Süt Ve Peynir Örneklerinden İzole Edilen Laktik Asit Bakterilerinin Antimikrobiyel Aktiviteleri. *Gıda/The Journal Of Food*, 35(3), 197-203.

Alvarez-Sieiro, P., Montalbán-López, M., Mu, D., Kuipers, O. P. (2016). Bacteriocins Of Lactic Acid Bacteria: Extending The Family. *Applied Microbiology And Biotechnology*, 100(7), 2939-2951.

Axelsson, L. (2004). Lactic Acid Bacteria: Classification And Physiology. *Food Science And Technology-New York-Marcel Dekker-*, 139, 1-66.

Bernardeau, M., Vernoux, JP., Henri-Dubernet, S., Guéguen, M. (2008). Safety Assessment Of Dairy Microorganisms: The Lactobacillus Genus. *Intl J Food Microbiol*, 126(3), 278–285.

Borriello, S. P., Hammes, W. P., Holzapfel, W., Marteau, P., Schrezenmeir, J., Vaara, M., & Valtonen, V. (2003). Safety Of Probiotics That Contain.

Clancy, R. (2003). Immunobiotics And The Probiotic Evolution. *Fems Immunol. Med. Microbiol.* 38:9–12.

Cleveland, J., Montville, T. J., Nes, I. F. And Chikindas, M. L. (2001). Bacteriocins: Safe, Natural Antimicrobials For Food Preservation, *International Journal Of Food Microbiology*, 71, 1–20.

Çon, A. H., & Gökalp, H. Y. (2000). Laktik Asit Bakterilerinin Antimikrobiyal Metabolitleri Ve Etki Fiekilleri.

Dalié, D.K.D., Deschamps, A. M., Richard-Forget, F. (2010). Lactic Acid Bacteria – Potential For Control Of Mould Growth And Mycotoxins: A Review *Food Control*. 21. 370-380.

De, Melo, Pereira, Gv., Magalhães, Kt., Lorenzetii, Er. (2012). A Multi- Phasic Approach For The Identification Of Endophytic Bacteria In Strawberry Fruit And Their Potential For Plant Growth Promotion. *Microb Ecol* 2012;63:405–17.

Deegan, L.H., Cotter, P.D., Hill, C., And Ross, P. (2006). Bacteriocins: Biological Tools For Bio-Preservation And Shelf-Life Extension, *International Dairy Journal*, 16 (9).

Demirci, T. (2013). *Çeşitli Gıdalardan İzole Edilmiş Farklı Laktik Asit Bakterilerinin Bakteriyosin Üretme Yeteneklerinin Ve Bakteriyosin Kısmi Karakteristiklerinin Belirlenmesi* (Doctoral Dissertation, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).

Diñçer, E., Kıvanç, M., & Karaca, H. (2010). Biyokoruyucu Olarak Laktik Asit Bakterileri. *Gıda*, 35(1), 1-8.

Duar, R. M. Et Al. (2017). ‘Lifestyles In Transition: Evolution And Natural History Of The Genus *Lactobacillus*’, *Fems Microbiology Reviews*, 41(Supp_1), Pp. S27–S48. Doi: 10.1093/Femsre/Fux030.

Evren, M., Albayram, C., & Apan, M. (2006). Laktik Asit Bakterilerinin Oluşturduğu Antimikrobiyel Maddeler. *Türkiye 9. Gıda Kongresi*, 24-26.

Garcia, P., Roudrigez, L., And Martinez, B. (2010). Food Biopreservation: Promising Strategies Using Bacteriocins, Bacteriophages And Endolysins, *Trends In Food Sciences And Technology*, 21 (8).

Ibrahim, O. O. (2019). Classification Of Antimicrobial Peptides Bacteriocins, And The Nature Of Some Bacteriocins With Potential Applications In Food Safety And Bio-Pharmaceuticals. *Ec Microbiology*, 15, 591-608.

Irkin, R., & Esmer, O. K. (2015). Novel Food Packaging Systems With Natural Antimicrobial Agents. *Journal Of Food Science And Technology*, 52(10), 6095-6111.

Isolauri, E. (2004). The Role Of Probiotics İn Paediatrics. *Curr. Paediatr.* 14:104–109.

Joo, N. E., Ritchie, K., Kamarajan, P., Miao, D., & Kapila, Y. L. (2012). Nisin, An Apoptogenic Bacteriocin And Food Preservative, Attenuates Hnscc Tumorigenesis Via Chac 1. *Cancer Medicine*, 1(3), 295-305.

Kurt, Ş., Zorba, Ö. (2005). Bakteriyosinler Ve Gıdalarda Kullanım Olanakları. *Yyü Vet. Fak. Derg.*, 16 (1) 77-83.

Masood, M. I., Qadir, M. I., Shirazi, J. H., & Khan, I. U. (2011). Beneficial Effects Of Lactic Acid Bacteria On Human Beings. *Critical Reviews İn Microbiology*, 37(1), 91-98.

Mataraci, E., & Dosler, S. (2012). In Vitro Activities Of Antibiotics And Antimicrobial Cationic Peptides Alone And İn Combination Against Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus Biofilms. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 56(12), 6366-6371.

Mercier, J., & Lindow, S. E. (2000). Role Of Leaf Surface Sugars İn Colonization Of Plants By Bacterial Epiphytes. *Appl. Environ. Microbiol.*, 66(1), 369-374.

Metchnikoff, E. (1907). Lactic Acid As İnhibiting İntestinal Putrefaction. *The Prolongation Of Life: Optimistic Studies*. W. Heinemann, London, 161-183.

Minervini, F., Celano, G., Lattanzi, A., Tedone, L., De Mastro, G., Gobetti, M., & De Angelis, M. (2015). Lactic Acid Bacteria İn Durum Wheat Flour Are Endophytic Components Of The Plant During İts Entire Life Cycle. *Appl. Environ. Microbiol.*, 81(19), 6736-6748.

Pfeiler, Ea., Klaenhammer, Tr., (2007). The Genomics Of Lactic Acid Bacteria. *Trends İn Microbiol.*, 15, 546- 553.

Ray, B. (2004). *Fundamental Food Microbiology*. Crc Press, Boca Raton

Reis, J. A., Paula, A. T., Casarotti, S. N., & Penna, A. L. B. (2012). Lactic Acid Bacteria Antimicrobial Compounds: Characteristics And Applications. *Food Engineering Reviews*, 4(2), 124-140.

Rolfe, R. D. (2000). The Role Of Probiotic Cultures In The Control Of Gastrointestinal Health. *The Journal Of Nutrition*, 130(2), 396s-402s.

Ryan, K. A., A. M. O'hara, J. P. Van Pijkeren, F. P. Douillard, And P. W. O'toole. (2009). *Lactobacillus Salivarius* Modulates Cytokine Induction And Virulence Factor Gene Expression In *Helicobacter Pylori*. *J. Med. Microbiol.* 58:996–1005.

Sánchez-Hidalgo, M., Montalbán-López, M., Cebrián, R., Valdivia, E., Martínez-Bueno, M., & Maqueda, M. (2011). As-48 Bacteriocin: Close To Perfection. *Cellular And Molecular Life Sciences*, 68(17), 2845-2857.

Shin, J. M., Gwak, J. W., Kamarajan, P., Fenno, J. C., Rickard, A. H., & Kapila, Y. L. (2016). Biomedical Applications Of Nisin. *Journal Of Applied Microbiology*, 120(6), 1449-1465.

Stiles, Me. & Holzapfel, Wh., (1997). Lactic Acid Bacteria Of Foods And Their Current Taxonomy, *Int. J. Food Microbiol.*, 36, 1-29.

Stoyanova, L. G., Ustyugova, E. A., & Netrusov, A. I. (2012). Antibacterial Metabolites Of Lactic Acid Bacteria: Their Diversity And Properties. *Applied Biochemistry And Microbiology*, 48(3), 229-243.

Sun, Z., Harris, H. M., Mccann, A., Guo, C., Argimón, S., Zhang, W., & Liu, W. (2015). Expanding The Biotechnology Potential Of *Lactobacilli* Through Comparative Genomics Of 213 Strains And Associated Genera. *Nature Communications*, 6, 8322.

Van, Niel. C. W., C. Feudtner, M. M. Garrison, And D. A. Christakis. (2002). *Lactobacillus* Therapy For Acute Infectious Diarrhea In Children: A Meta-Analysis. *Pediatrics* 109:678–684.

Walter, J. (2008). Ecological Role Of Lactobacilli İn The Gastrointestinal Tract: İmplications For Fundamental And Biomedical Research. *Appl. Environ. Microbiol.*, 74(16), 4985-4996.

Wickens, K., Black, P. N., Stanley, T. V., Mitchell, E., Fitzharris, P., Tannock, G. W., ... & Probiotic Study Group. (2008). A Differential Effect Of 2 Probiotics İn The Prevention Of Eczema And Atopy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 122(4), 788-794.

Yörük, G., & Güner, A. (2011). Laktik Asit Bakterilerinin Sınıflandırılması Ve Weissella Türlerinin Gıda Mikrobiyolojisinde Önemi. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 6(2), 163-176.

Yüksekdağ, Z. N., & Beyatlı, Y. (2003). Kefir Mikroflorası İle Laktik Asit Bakterilerinin Metabolik, Antimikrobiyal Ve Genetik Özellikleri. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 1(2), 49-69.

BÖLÜM II

Antimikrobiyal Metabolitler ve Etki Mekanizmaları

Osman KÜÇÜKKURT¹
Recep KARA²
Zeki GÜRLER³

Giriş

LAB tarih boyunca insanoğlu tarafından gıdaların raf ömrünü arttırmak için çeşitli şekillerde etkileri bilimsel olarak bilinmediği halde kullanılmıştır. Örneğin sütün fermantasyonla korunmasına dair en erken kanıtlara M.Ö. 6000'li yıllarda ulaşılmaktadır. Etin fermantasyonla korunma tekniklerini ise M.Ö. 15. yüzyıllarda Çinliler ve Babilliler kullanmıştır. Sebzelerin fermantasyonla korunma tekniği ise M.Ö. 3. Yüzyıllarda Çinliler tarafından uygulanmıştır (Pederson, 1971). Günümüzde ise Metchnikoff'un yaptığı çalışmalar sayesinde LAB sindirim sisteminde yaşayan mikrobiyotayı düzenlemede probiyotik olarak kullanılmaya devam

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye, ORCID: 0000-0002-4670-659X, o_k1993@hotmail.com.

² Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye, ORCID: 0000-0002-9257-7506, recepkara83@gmail.com

³ Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye, ORCID: 0000-0002-9037-2945, zgurler@aku.edu.tr.

etmekte, aynı zamanda gıdaların fermentasyon ile korunmasını sağlamaktadır (Shortt, 1999).

Gıdalarda doğal olarak bulunabilen ve kültür olarak kullanılabilen LAB'nin patojen bakteriler üzerine antagonist etkisi çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (Davidson ve Hoover, 1993). Özellikle gıdalarda kullanımı yaygın olan bu LAB'nin antagonist mekanizması ürettiği bazı metabolitler ile sağlanmaktadır. Bu metabolitlerden bazıları organik asitler, hidrojen peroksit, karbon dioksit, diasetil, alkol, düşük moleküler ağırlıktaki antimikrobiyal maddeler (Reuterin, Reuterisin) ve bakteriyosinlerdir. Bu bileşiklerin antagonist etkileri tek başına oluşmayıp, bunların kombinasyonları sonucu ortaya çıkmaktadır (Çon ve Gökalp, 2000).

Organik Asitler

Fermentasyon ile büyük karbonhidrat molekülleri parçalanarak, antimikrobiyal aktiviteye sahip olan daha küçük organik bileşiklere dönüşmektedir. Bu bileşikler patojen mikroorganizmalara karşı (*Pseudomonas*, *Salmonellae* ve *Listeria* spp.) ortamın pH'ını düşürerek etki etmektedir. Böylelikle düşük pH ortamına maruz kalan bakteriler bunu tolere edemeyerek ölmektedir. Bu organik bileşiklerden en önemlileri laktik asit, propiyonik asit ve asetik asittir (Ouwehand and Vesterlund, 2004).

Asitlerin inhibitör etki mekanizmaları, üretilen organik asitin güçlü, zayıf ya da iyon formunda olmasına göre değişmektedir. Güçlü asitler, hücre membranından geçemez ama hücre dışındaki ortamın pH'ını düşürerek hücre zarının proton geçirgenliğini sağlayarak hücre sitoplazmasının pH'ının düşmesini sağlarlar. Bunun sonucunda da enzimlerin denatüre olmasına neden olurlar. Zayıf asitler ise hücre membranından geçip direk sitoplazma pH'ını düşürerek hücreye etki ederler (Çön ve Gökalp, 2000). Bu asitler hücre sitoplazmasında çözünerek etki etmektedirler. Asetik asitin çözünürlük sabiti (pKa 4,75) laktik asitin çözünürlük sabitine göre (pKa 3,1) daha fazla olduğu için antimikrobiyal etkisi daha fazladır (Holzapfel ve ark., 1995).

Laktik asit ($C_3H_6O_3$)

Laktik asitler *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Leuconostoc* ve *Enterococcus* gibi bakterilerin ürettiği fermentasyon ürünleridir (Datta ve Henry, 2006). Bu ürünler günümüzde çeşitli gıdalarda doğal olarak bulunmakta ya da LAB tarafından üretimi sağlanarak gıdalarda fermentasyon için kullanılmaktadırlar. Laktik asitlerin gıdalarda kullanımı açısından en önemli özellikleri; tatlandırıcı, pH düzenleyici ve antimikrobiyal özellikleri sayesinde gıdaları koruyucu özelliklere sahip olmalarıdır (Reis ve ark., 2012).

Laktik asitlerin etki mekanizması, asidin hücre içine girmesi ve sitoplazmayı asitleştirerek proton pompalarının bozulmasına neden olması ile açıklanabilir. Bu pompalar normalde hücre içi pH dengesini ayarlarlar. Bozulmaları ile de hücre sitoplazmasının asitleşmesine ve hücrenin büyümesi için gerekli olan enerjinin azalmasına neden olarak yaşamsal faaliyetlerin sağlanamamasına sebep olurlar (Oda ve ark., 2002).

Asetik Asit (CH_3COOH)

Asetik asitler gıdalarda bulunan gram pozitif ve gram negatif bakterilerin canlılığının ve büyümesinin engellenmesinde rol almaktadırlar. Bu bakterilerin yanında mantar ve mayalara da etki etmektedirler. Aynı zamanda sirke gibi bazı gıdalara kendilerine özgü aromatik lezzet katmaktadırlar. Asetik asitlerin bakteriosidal etkileri daha çok düşük pH'larda belirgindir (pH 4.5 altı). Bu etkilerinden ötürü çeşitli gıdalarda antimikrobiyal ajan olarak kullanılmakta, hatta günümüzde karkaslarda yıkama suyuna katılmasına da izin verilmektedirler (Ray, 2004).

Benzoik Asid ($C_7H_6O_2$)

Benzoik asit ve sodyum benzoat genellikle antifungal ajan olarak gıda endüstrisinde koruyucu amaçla kullanılmaktadır. Bazı LAB sütte doğal olarak bulunan bazı asitleri benzoik aside dönüştürebildiğinden süt ürünleri doğal olarak benzoik asit içerebilir. *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus helveticus* gibi bazı

türler süt fermentasyonunda kullanılarak benzoik asit üretimini sağlarlar (Garmiene ve ark., 2010).

Propiyonik Asit (CH₃CH₂COOH)

Heterofermentatif LAB tarafından çok az miktarda üretilen propiyonik asitler, hücre membranında bulunan elektrokimyasal proton bileşenleri ile etkileşime girerek bunları nötralize ederek hücrelere etki ederler. Propiyonik asidin bu şekilde etki etmesi laktik asidin hücre içi pH'ı düşürmesine bağlıdır. Özellikle pH 4.5 altına düştüğü zamanlarda mantar membranlarına daha iyi etki ederler. Bu asidin sodyum propiyonat ve amonyum propiyonat gibi tuzları da aynı etkiyi sağlamak için gıdalarda kullanılmaktadır (Schnürer ve Magnusson, 2005). Propiyonik asitler, gıdalarda mantar üremesinin durdurulmasında (fungistatik etki), gram pozitif ve gram negatif bakterilerinin büyümesinin engellenmesinde ve canlılıklarının yitirilmesinde kullanılmaktadır.

Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

LAB tarafından üretilen bir metabolit olan hidrojen peroksit, gıdaların korunmasında ve gıda kaynaklı patojenlerin gelişmesinin engellenmesinde büyük bir öneme sahiptir. Özellikle sığır sütlerinde doğal bir inhibitör sistemi olarak görev yapmaktadır (Çön ve Gökalp, 2000). Birçok laktik asit türü oksijen varlığında NADH oksidaz ve süperoksit dismutaz enzimleri ile laktatı oksitleyerek hidrojen peroksit üretme yeteneğine sahiptir. Bu üretilen bileşikler düşük sıcaklıklarda yaşayabilen psikrotrof özelliğe sahip normal ve patojenik bakterileri inhibe edebilmektedirler. Ama fermente et ürünlerinde özellikle negatif etki olarak ransidite ve soluk renk oluşumuna neden olmaktadır (Reis ve ark., 2012).

LAB'nin büyük bir çoğunluğu katalaz enzimini üretemezler. Katalaz enzimi hidrojen peroksiti parçalayan bir enzimdir. Sütte katalazsız laktik asit bakterilerinin varlığı fazla miktarda olduğundan peroksit oluşumu daha fazladır (Stoyanova, 2012). Hidrojen peroksit, Ksantin oksidaz, glukoz oksidaz, askorbik asit, sülfidril oksidaz, pirüvat oksidaz, NADH oksidaz ve α -gliserofosfat oksidaz

gibi enzimlerin katalizlemesi ile oksijenin indirgenmesi sonucu oluşmaktadır (Çön ve Gökalp, 2000).

Heme bağımlı katalaz aktivitesine sahip olan *Lactobacillus sakei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus pentosus* ve *Pediococcus acidilactici* gibi et fermantasyonunda yer alan bazı LAB et dokusunda bol miktarda heme bulunduğundan dolayı, bu dokularda daha çok aktiftirler ve bunun sonucunda da katalaz peroksiti parçalayacağından dolayı peroksit birikimi bu dokularda olmamaktadır. (Abriouel ve ark., 2004; Ammor ve ark., 2005; Ammor ve Mayo, 2007).

Hidrojen peroksitin oksidatif özelliği hidroksil radikali gibi sitotoksik oksijen türlerinden bazılarını meydana getirmesinden ve reaktif kapasitesinin yüksek olmasından dolayı çok güçlüdür. Hidrojen peroksitin oksidatif etkisi hücrelerin metabolik işlevlerini gerçekleştiren enzimlerinin sülfidril gruplarının etkilenecek şekilde disülfid köprüleri oluşturulmasıyla gerçekleşmektedir (Çön ve Gökalp, 2000).

Diasetil (C₄H₆O₂)

LAB'nin en son metabolik ürünü olan ve tereyağına aroma vermesiyle bilinen bir bileşiktir. *Streptococ*, *Leuconostoc*, *Laktobacil*, ve *Pediococ* türü LAB tarafından sentezlenmektedirler (Demirci, 2013). Sitratın piruvat yoluyla transformasyonu sırasında oluşur. Düşük asitli pH ortamında maksimum miktarda diasetil oluşumu gözlenir. Diasetil; *Salmonella*, *Yersinia*, *Escherichia*, ve *Aeromonas* gibi gram negatif bakteri türlerine karşı etkilidir. Aynı zamanda gram pozitif türlerinden olan *Bacillus* 'lara da karşı aktif bir özelliğe sahiptir (Stoyanova ve ark., 2012). Yapılan bir çalışmaya göre diasetilin etkisi gram pozitif ve mayalara karşı 200 mg/mL seviyesinde, laktik olmayan gram pozitif bakterilere karşı etkisi de 300 mg/mL olarak belirlenmiştir (Evren ve ark., 2006).

Karbondioksit (CO₂)

Karbondioksit daha çok heterofermantatif bakteriler tarafından oluşturulur. Bu bakteriler heksozu fermente ederek karbondioksit açığa çıkarırlar. Açığa çıkan bu ürün hücrenin enzimatik dekarboksilasyonunu inhibe etmekte ve lipid membranda birikerek hücre zarının geçirgenlik yapısının bozulmasına neden olmaktadır. Karbondioksit bulunduğu ortamı sürekli anaerobik hale getirir. Bu da küf gibi aerob ortamlarda yaşayabilen mikroorganizmalar için inhibe edici bir özelliktir (Demirci, 2013).

Düşük Moleküler Ağırlıktaki Antimikrobiyal Metabolitler

LAB'nin düşük moleküler ağırlıkta antimikrobiyal bileşikler ürettiğine dair birçok çalışmalar mevcuttur. Bu bileşikler düşük ağırlığa sahip olmasına ek olarak; düşük pH ortamında aktif kalabilme, ısı tarafından kolayca tahrip edilememe, geniş spektrumlu aktiviteye sahip olma ve asetonda çözünbilme gibi özelliklere de sahiptirler (Ouweland ve Vesterlund, 2004). Bu bölümde iki düşük moleküler ağırlıklı metabolitten bahsedilecektir.

Reuterin (C₃H₆O₂)

Reuterin, *Lactobacillus reuteri*, *L. brevis*, *L. buchneri*, *L. collinoides*, ve *L. corniformis* gibi bakterilerin anaerobik koşullarda gliserolü fermente etmesiyle oluşan düşük moleküler ağırlıktaki antimikrobiyal bir maddedir. *Salmonella*, *Shigella*, *Clostridium*, *Staphylococcus* ve *Listeria* gibi bakteri türlerine. *Candida* gibi maya türlerine, *Trypanosoma* gibi protozoa türlerine karşı antimikrobiyal aktiviteye sahiptir (Stoyanova ve ark., 2012). Bu antimikrobiyal etkisinin hücrenin DNA sentezine karşı negatif etkisinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir. *Lactobacillus reuteri* suşlarının probiyotik olarak kullanılması insan sağlığında kolesterolün düşürülmesi, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi olumlu etkilere sebep olmaktadır (Demirci, 2013).

Reutericyclin (C₂₀H₃₁NO₄)

Lactobacillus reuteri türleri tarafından üretilen reutericyclin, düşük moleköl ağırlığına sahip, hidrofobik ve negatif yüklüdür. Kültür ortamında yağ asitlerinin olmasının reutericyclin oluşumunu arttırdığı saptanmıştır ve oluşan reutericyclinlerin yayılımı kültür süpernatantı ile üreyen üretici bakteriler arasında olmuştur. Tween 80 ile oluşturulan kültürlerde reutericyclin konsantrasyonunun daha fazla olduğu görülmüştür. Bu maddenin inhibitör etkisi %2 tuzlu ortamda ve 4,5 düşük pH ortamında giderek artmaktadır. Gram negatif bakterilere ve mantarlara karşı antimikrobiyal etkisine rastlanılmamıştır, ama gram pozitif bakterilere karşı spesifik olarak bakterisit özellik gösterir. Özellikle 0,05 – 1 mg/L dozlarında etkisinin olduğu görülmüştür. Reutericyclinler bakteriyosinler gibi hücre zarında porlar oluşturmazlar ama bunun yerine proton iyonofor özelliğine sahiptirler. Hidrofobik özelliğinden dolayı hücrenin sitoplazma zarının ayrılmasına sebep olarak hücre zarının geçirgenliğini bozarlar. Bu da hücrenin pH kaybına yol açarak hücrenin ölmesine neden olur (Ouweland and Vesterlund, 2004).

Bakteriyosinler

Bakteriyosinler, çeşitli etki mekanizmalarına, moleküler ağırlıklara ve fizikokimyasal özelliklere sahip heterojen antimikrobiyal peptitlerdir (Stoyanova ve ark., 2012). Bu peptitler birçok mikroorganizma tarafından sentezlenmektedir. Bu mikroorganizmalardan özellikle LAB günümüzde büyük bir öneme sahiptir. Bakteriyosinlerle ilgili yapılan ilk çalışmalar 1925-1930'lu yıllara dayanır. İlk bulunan bakteriyosin *E. coli*'den üretilmiş olan kolisindir. 1928'de ise starter kültürlerin inhibisyonu ile peynir üretiminde karşılaşılan sorunların araştırılması sırasında nisin keşfedilmiştir (Uymaz ve Sanlibaba, 2015). Nisinin keşfinde de özellikle *Lactococcus lactis* subsp. *lactis* bakterisi etkili olmuştur (Stoyanova ve ark., 2012). 1953 yılında ilk defa "bakteriyosin" terimi Jacob ve arkadaşları tarafından antibakteriyel proteinlerini tanımlamak için kullanılmıştır. *Enterobacteriaceae* ile bağlantılı

türler ile *E. coli* suşlarının ürettiği antibakteriyel proteinler ise kolisin olarak tanımlanmaktadır (Demirci, 2013).

Bakteriyosinler gram pozitiften gram negatife kadar birçok bakteri tarafından üretilmektedir. Özellikle *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Streptococcus* gibi gram pozitif LAB bakteriyosin üretimi bakımından ilk sıradadırlar. Dolayısıyla yıllardır tüketilen sütler, fermente et ve süt ürünleri, silaj ve bazı sebzelerin doğal florası LAB bakımından zengin olduğundan dolayı bakteriyosin açısından da zengindir (Stoyanova ve ark., 2012).

Herhangi bir bakteri tarafından üretilmiş ürüne bakteriyosin diyebilmemiz için o ürünün bakterisidal etki göstermesi, dar bir etki spektrumuna sahip olması, aktif bir protein içermesi, hücre reseptörlerine spesifik olarak tutunabilmesi ve üretimin lethal biyosentez yoluyla oluşması gerekmektedir (Evren ve ark., 2006). Ribozomal olarak sentezlenen bakteriyosinler dar spektrumda bakteriosidal etki gösteren modifiye ya da birincil ekstraselüler aktif proteinlerdir (Bromberg ve ark., 2004). Bu maddeler genel olarak amfifilik (hem hidrofilik hem hidrofobik), çoğunlukla katyonik, hücre geçirgenliğini arttırıcıdır. Sulu çözeltilere maruz kaldıklarında belli bir yapıya sahip değillerdir ancak membranı taklit eden ortamlarda veya yapı oluşumunu destekleyen çözeltilerde a-helical yapıda olma eğilimindedirler (Reis ve ark., 2012). Genellikle 30 ila 60 arası aminoasit içermektedirler. Bakteriyosinlerin öncelikle inhibasyon hedefi üretildiği bakteriye yakın türlerdir. Ancak gastrointestinal sistemlere girdiklerinde proteaz enziminin etkisiyle inaktif olmaktadır.

Bakteriyosinlerin sentezlendikleri mikroorganizmalara göre çeşitli etki mekanizmaları vardır. Bunlardan en çok bilineni hücre zarının geçirgenliğini bozmasıdır. Büyük moleküllü proteinler (>20 kDa) normalde enzimatik aktivite olmadan hücre zarına yönelmezler ama bakteriyosinler hücre zarına etki edebilmeleri için enzimatik bir aktiviteye ihtiyaç duymazlar. Hücre içi sitoplazma zara bağlanarak, zarda gözenekler oluşturur. Bu gözeneklerden de hücre içinde

bulunan potasyum (K^+) gibi hücre içi pH dengesinin sağlanmasında görevli düşük ağırlıktaki moleküllerin dışarıya çıkmasına neden olmaktadır. Bu da hücre içi pH dengesinin bozulmasına neden olup DNA ve RNA gibi hücrenin ana bileşenlerinin bozulmasına yol açmaktadır. Aynı zamanda K^+ iyonunun azalması hücrede ATP kaybına yol açacağından hücrenin enerjisiz kalmasına yol açacaktır (Demirci, 2013).

Bakteriyosinler aktivitelerinden dolayı en çok antibiyotiklere benzetilirler ama ikisi arasında önemli farklar vardır. Bunlar; bakteriyosinlerin ribozomal olarak sentezlenmesi, bakteriyosinlerin etki spektrumlarının antibiyotiklere göre dar olması bundan dolayıdır ki bakteriyosinler spesifik ve bunlarla soy olarak bağlantılı türlere etki etmesi (Ouweland and Vesterlund, 2004), antibiyotiklerin enzimatik etkiyle aktif hale gelmeleri, bakteriyosinler gelişme fazında birincil metabolit olarak üretilip antibiyotiklerin ise durma fazında üretilen ikincil metabolit olması, dirençlilik proteini kodlayan genlerin bakteriyosinin yapısal genleriyle bağlantılı olup antibiyotiklerin yapısal genleriyle bağlantılı olmaması antibiyotiklerle bakteriyosinleri ayıran farklardandır (Demirci, 2013).

LAB tarafından üretilen bakteriyosinler her patojen bakteri türüne etki edemezler. Bu dar spektrumlu etkilerinden dolayı gıda endüstrisinde kullanımları sınırlıdır. Ancak spesifik türlere etki etmelerinden dolayı bazı avantajlara sahiptir. Gıdada kullanılan bakteriyosin tek bir türe odaklanacağı için ürün içinde bulunan yararlı mikroorganizmalara zarar vermeyecektir. Böylece gıdada katkı madde kullanımı en az seviyeye inecek ve insan sağlığı için daha doğal ürünler tüketilmesi imkânı sağlanacaktır (Ouweland ve Vesterlund, 2004), Bakteriyosinlerin gıda endüstrisindeki kullanımları hakkındaki detaylara ilerleyen başlıklarda daha ayrıntılı bir şekilde yer verilecektir.

Bakteriyosinlerin Sınıflandırılması

Bakteriyosinler kendi içinde barındırdıkları özelliklerine göre çeşitli şekilde sınıflandırılmaktadırlar. Bu sınıflandırma günümüzde

de kabul edilmektedir. Bakteriyosinler pH aralığındaki aktiviteye, moleküler yapılarına ve büyüklüklerine, termostabilitelerine (ısı duyarlılıklarına), genetik varyasyonlarına, etki mekanizmalarına, aminoasit varlıklarına, enzimatik hassasiyetlerine, translasyon sonrası modifiye edilen amino asitlerinin olup olmayışına göre bakteriyosinleri 4 farklı grupta sınıflandırmıştır (Evren ve ark., 2006; Akkoç ve ark., 2009). Büyük karbonhidrat ve yağ moleküllerinden meydana gelen 4. kısım günümüzde bakteriyosin sınıflandırması içinden çıkarılmış, leuconocin S ve lactocin 27 'nin içinde bulunduğu bakteriyolisin grubu altında sınıflandırılmıştır (Kumariya ve ark., 2019).

I. sınıf bakteriyosinler lantibiyotik adı verilen 20-30 civarında aminoasit rezidüsünden oluşan yüksek oranda modifiye edilmiş, küçük (<5kDa) ısıya dayanıklı antimikrobiyal peptitlerden oluşur. Bu sınıftaki peptitler, lantionin ve 3-metillantionin tarafından oluşturulan intramoleküler tiyoeter halkalarını içerdiği için lantibiyotik olarak adlandırılmaktadırlar. Lantibiyotik antimikrobiyal peptitleri *Streptococcus spp* gibi birçok gram pozitif bakteriler tarafından üretilmektedir. Lantibiyotikler kendi arasında da Tip A ve Tip B olarak ikiye ayrılmaktadırlar (İbrahim, 2019; Demirci, 2013).

Tip A lantibiyotikler özellikle gram pozitif hücrelerinin sitoplazma zarında elektronik dengeyi bozarak porlar oluşturur ve hücre permeabilitesinin bozulmasına neden olurlar (Kumariya ve ark., 2019). Ortalama 34 aminoasitten oluşan pentasiklik yapıda peptitlerdir. Bu grubun en önemli üyesi Nisin'dir. Nisinin güvenilirliğini kanıtlayan toksisite testleri 1962 yılında yapılmıştır (Dinçer ve ark., 2010). Daha sonra 1988 yılında Food and Drugs Administration (FDA) tarafından Güvenli Olarak Kabul Edilebilirlik (Generally Regarded as Safe - GRAS) ünvanını almıştır. Aynı zamanda Amerika'da ve 40'dan fazla ülkede onaylı olarak gıdalarda biyokoruyucu olarak kullanılmaktadır. Avrupa'da Nisin, E234 olarak numaralandırılmıştır (İbrahim, 2019).Yapılan bir çalışmaya göre ortamda 3,75 ve 12,5 mg/kg düzeylerinde nisin varsa antibiotülinal, antilisterial ve antistafilokokal aktivite sağlamaktadır

(Demirci, 2013). Cao ve arkadaşlarının 2007’de yaptığı bir çalışmaya göre de nisinin gentamisine göre mastitisli hayvanlar üzerinde daha etkili olduğu görülmüştür. Cao bu etkiyi hem nisin in etki mekanizmasına hem de nisine karşı bakterilerin dirençli olmamasına bağlamaktadır (Cao ve ark., 2007). *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* ve *Clostridium botulinum* gibi türlere etkilidir ama sporlara etkili değildir (Severina ve ark., 1998).

Tip B lantibiyotikler ise negatif yüklü ya da nötr olan, küre şeklinde peptitlerden oluşmuş I. sınıf bakteriyosin tipidir (Stoyanova ve ark., 2012). Hedef hücrenin temel enzimlerini inhibe ederek antimikrobiyal etki gösterir. Bu tipin en bilinen üyesi Mersacidin’dir. Mersacidin FDA tarafından GRAS ünvanını alamamıştır ve bundan dolayı gıdalarda biyokoruyucu olarak kullanılmamaktadır (İbrahim, 2019).

II. sınıf bakteriyosinler LAB tarafından üretilen 30 ila 70 modifiye olmayan aminoasit kalıntısından oluşan küçük, ısıya dayanıklı, lantiyonin içermeyen, membran aktif peptitlerdir (İbrahim, 2019). Bu sınıf kendi arasında 4 gruba ayrılmıştır. II. sınıf bakteriyosinlerin en etkili grubu (Sınıf IIa) pediyosin benzeri bakteriosinlerdir (Drider ve ark., 2006). Sınıf IIa grubu bakteriyosinler *Listeria* türlerine karşı güçlü bir etkiye sahiptir. Bu özelliklerinden dolayı “pediyosin benzeri antilisteriyal bakteriyosinler” olarak adlandırılırlar. Pediyosinler etlerde nisine göre daha çok etkilidirler. Fermente et ürünlerinde starter kültür olarak kullanılırlar (Demirci, 2013).

III. sınıf bakteriyosinler ısıya dayanıksız, modifiye olmayan, yüksek molekül ağırlığına sahip (>30 kDa), lantibiyotik içermeyen peptitlerdir. Bu grubun en bilinen üyeleri Helveticin M, Helvetisin J ve laktasin B’dir (Akkoç ve ark., 2009). Helveticin M, gram pozitif bakterilerin hücre duvarını ve gram negatif bakterilerin dış membranını tahrip etmesinden dolayı hem gram pozitif bakterilere hem gram negatif bakterilere etkilidir (Kumariya ve ark., 2019).

IV. sınıf bakteriyosinlerin ağırlıkları III. sınıf bakteriyosinlerle hemen hemen aynıdır. Bu grubun en önemli özellikleri aktif olabilmeleri için lipoprotein veya glikoprotein gibi kompleks gruplara ihtiyaç duymalarıdır (Demirci, 2013). Bu grup günümüzde bakteriyosinlerin sınıflandırmasından çıkarılmıştır (Dinçer ve ark., 2010).

Kaynaklar

Abriouel, H., Herrmann, A., Starke, J., Yousifnm, K., Wijaya, A., Tauscher, B., Holzapfel, W., Franz, C. (2004). Cloning And Heterologous Expression Of Hematin-Dependent Catalase Produced By *Lactobacillus Plantarum* Cnrz 1228. *Appl Envi- Ron Microbiol* 70:603–606.

Akkoç, N., Şanlıbaba, P., Akçelik, M. (2009). Bakteriyosinler: Alternatif Gıda Koruyucuları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fen Bilimleri Dergisi*, 25(1), 59-70.

Ammor, MS., Dufour, E., Zagorec, M., Chaillou, SI., Chevallier, I. (2005). Characterization And Selection Of *Lactobacillus Sakei* Strains Isolated From Traditional Dry Sausage For Their Potential Use As Starter Cultures. *Food Microbiol* 22:529–538

Ammor, MS., Mayo, B. (2007). Selection Criteria For Lactic Acid Bacteria To Be Used As Functional Starter Cultures In Dry Sausage Production: An Update. *Meat Sci* 76:138–146.

Bromberg, R., Moreno, I., Zaganini, C. L., Delboni, R.R., & Oliveira, J. D. (2004). Isolation Of Bacteriocin-Producing Lactic Acid Bacteria From Meat And Meat Products And Its Spectrum Of Inhibitory Activity. *Brazilian Journal Of Microbiology*, 35(1-2), 137-144.

Cao, L. T., Wu, J. Q., Xie, F., Hu, S. H., & Mo, Y. (2007). Efficacy Of Nisin In Treatment Of Clinical Mastitis In Lactating Dairy Cows. *Journal Of Dairy Science*, 90(8), 3980-3985.

Çön, A. H., & Gökalp, H. Y. (2000). Laktik Asit Bakterilerinin Antimikrobiyal Metabolitleri Ve Etki Fiekilleri.

Datta, R., Henry, M. (2006). Lactic Acid: Recent Advances In Products, Processes And Technologies—A Review. *J Chem Tech- Nol Biotechnol* 81:1119–1129

Davidson, PM., Hoover, DG. (1993). Antimicrobial Compounds From Lactic Acid Bacteria. "Salminen, S. And Von Wright, A. (Ed): Lactic Acid Bacteria" P. 127, Marcel Dekker Inc. New York.

Demirci, T. (2013). *Çeşitli Gıdalardan İzole Edilmiş Farklı Laktik Asit Bakterilerinin Bakteriyosin Üretme Yeteneklerinin Ve Bakteriyosin Kısmi Karakteristiklerinin Belirlenmesi* (Doctoral Dissertation, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü).

Diñçer, E., Kıvanç, M., & Karaca, H. (2010). Biyokoruyucu Olarak Laktik Asit Bakterileri. *Gıda*, 35(1), 1-8.

Drider, D., Fimland, G., Héchard, Y., McMullen, L. M., & Prévost, H. (2006). The Continuing Story Of Class Iia Bacteriocins. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 70(2), 564-582.

Evren, M., Albayram, C., & Apan, M. (2006). Laktik Asit Bakterilerinin Oluşturduğu Antimikrobiyel Maddeler. *Türkiye 9. Gıda Kongresi*, 24-26.

Garmiene, G., Salomskiene, J., Jaseitene, I., Macioniene, I., Mili-Auskiene, I. (2010). Production Of Benzoic Acid By Lactic Acid Bacteria From Lactobacillus, Lactococcus And Streptococcus Genera In Milk. *Milchwissenschaft* 65:295–298

Holzappel, W.H., Geisen, R. And Schillinger, U. (1995). Biological Preservation Of Foods With Reference To Protective Cultures, Bacteriocins And Food-Grade Enzymes. *Int. J. Food Microbiol.*, 24 (3), 343–62.

Ibrahim, O. O. (2019). Classification Of Antimicrobial Peptides Bacteriocins, And The Nature Of Some Bacteriocins With Potential Applications In Food Safety And Bio-Pharmaceuticals. *Ec Microbiology*, 15, 591-608.

Kumariya, R., Garsa, A. K., Rajput, Y. S., Sood, S. K., Akhtar, N., & Patel, S. (2019). Bacteriocins: Classification, Synthesis, Mechanism Of Action And Resistance Development In Food Spoilage Causing Bacteria. *Microbial Pathogenesis*.

Oda, Y., Saito, K., Yamauchi, H., Mori, M. (2002). Lactic Acid Fermentation Of Potato Pulp By The Fungus *Rhizopus Oryzae*. *Curr Microbiol* 45:1–4.

Ouwehand, A. C. & Vesterlund, S. (2004). Antimicrobial Compounds From Lactic Acid Bacteria. *New York*.

Pederson, C. S. (1971). Microbiology Of Food Fermentations. *Microbiology Of Food Fermentations*.

Ray, B. (2004). Fundamental Food Microbiology. Crc Press, Boca Raton

Reis, J. A., Paula, A. T., Casarotti, S. N., & Penna, A. L. B. (2012). Lactic Acid Bacteria Antimicrobial Compounds: Characteristics And Applications. *Food Engineering Reviews*, 4(2), 124-140.

Schnürer, J., Magnusson, J. (2005). Antifungal Lactic Acid Bacteria As Biopreservatives. *Trend Food Sci Technol* 16:70–78

Severina, E., Severin, A., And Tomasz, A. (1998). Antibacterial Efficacy Of Nisin Against Multidrug-Resistant Gram-Positive Pathogens. *J. Antimicrob. Chemother.* 41, 341–347. Doi: 10.1093/Jac/41.3.341

Shortt, C. (1999). The Probiotic Century: Historical And Current Perspectives. *Trends In Food Science & Technology*, 12(10), 411-417.

Stoyanova, L. G., Ustyugova, E. A., & Netrusov, A. I. (2012). Antibacterial Metabolites Of Lactic Acid Bacteria: Their Diversity And Properties. *Applied Biochemistry And Microbiology*, 48(3), 229-243.

Uymaz, B., & Şanlıbaba, P. (2015). Biopreservative İn Foods: Nisin (E234). *Turkish Journal Of Agriculture-Food Science And Technology*, 3(12), 908-915.

BÖLÜM III

Probiyotik Bakteriler ve Sağlık Üzerine Etkisi

Elif Reyyan ÇİFTÇİ¹
Recep KARA²

Giriş

Probiyotik sözcüğü ‘yaşam için’ anlamına gelen Yunanca kökenlidir. Bazı araştırmacılar probiyotik kelimesini” başka organizmanın büyümesini uyaran bir organizma salgısı” olarak tanımlarlarken bazıları ise” barsaklarda mikrobik dengeyi sağlayan organizmalar”olarak aktarır. Günümüzde beslenmedeki yararlı etkisi açısından”mikroflorayı değiştirerek kullananın sağlığı üzerinde yararlı etkisi görülen canlı, belirli mikroorganizmaları yeterli sayıda içeren ürün”olarak tanımlanır (Baysal, 2012).

Bununla birlikte hızla artan dünya nüfusunda, koruyucu hekimlik, tedavi edici hekimliğe göre hem ekonomik hem de iş gücü kaybı bakımından önemlidir. Bakterilerin vücudumuza zararlı ve hastalıklara sebep olduğu kanısı uzun yıllar kabul görmüştür. Günümüzde sayıları giderek artan bilimsel çalışma sonuçları canlı

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye, ORCID: 0000-0002-5747-056X, reyyanelif2016@gmail.com

² Afyon Kocatepe Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Gıda Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar, Türkiye, ORCID: 0000-0002-9257-7506, recepkara83@gmail.com

mikroorganizmaların bazı hastalıkların iyileştirilmesinde, hatta önlenmesinde kullanılabileceği görülmektedir. Genelde "doğal" besinleri tüketme alışkanlığının oluşması probiyotiklere olan ilgiyi ve kullanımı arttırmıştır. Birçok gastrointestinal sistem hastalıklarının tedavisinde yardımcı, çocuklarda alerjik reaksiyonların ortaya çıkışını geciktirmede etkin, kadınlarda vajinal ve üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisi ve önlenmesinde faydalı olduğu ortaya çıkmıştır (Coşkun, 2006).

Kaliteli insan yaşamı, sağlıklı ve dengeli beslenme ile mümkündür. Ekonomik sorunlar, olumsuz çevre koşulları, kontrolsüz ve sağlıksız besinlerin kullanılması insan yaşamını tehlikeye sokmuştur. Özellikle bilinçsizce kullanılan pek çok ilaç ve antibiyotikler, insanın sindirim sistemindeki mevcut mikrofloranın dengesine zarar vermekte ve birçok organda onarılmayacak seviyede bozukluğa neden olmaktadır (Can, 2007).

Ayrıca araştırmacılar günlük yaşamın getirdiği bazı olumsuzluklardan (çevrede gerçekleşen ani değişimler, su ve besinlerin kaliteleri, hayvansal besinlerin aşırı miktarları, kafein, alkol alımı) ve değişik cinsteki patojenlerin enfeksiyonlarından dolayı (sinirsel yorgunluk ve stres gibi) vücudun normal florasının etkilendiğini de ortaya koymuşlardır. Vücudun doğal intestinal florasında bulunan ve organizma için faydalı olan bakterilerin giderek sayılarının azalması, büsbütün yok olması karşısında bilim dünyası bu yararlı florayı savunmak ya da tekrar geri kazanmak için arayışa girmiş ve "Probiyotik mikroorganizmalar" değişik ürünler (mandıra ürünleri, meyve suları, çikolata ve et ürünleri) ile tüketime sunulmuşlardır (Bozdoğan, 2010).

Probiyotiklerin Tanımı ve Tarihçesi

Probiyotik terimi Yunancada "pro bios" kökeninden (pro: için, bios: yaşam) gelmekte olup, "yaşam için" anlamındadır. Probiyotiklerin insanlar aracılığıyla kullanımı çok eski dönemlere dayanmaktadır (Sekhon, 2010).

“Probiyotik” terim olarak Ferdinand Vergin tarafından 1954 yılında antibiyotik ve flora üzerinde etkili diğer antimikrobiyal maddelerin patojen olmayan bakterilerin faydalı (Probiotika) etkileriyle ilişkisinin konu edildiği “Anti- und Probiotika” isimli çalışmasında kullanılmıştır (Gürsoy ve ark. , 2005).

1965 yılında Lilly ve Stillwell aracılığıyla, bir protozoa tarafından sentezlenen ve bir diğer protozoanın ilerlemesini teşvik eden bir maddeyi tanımlamak için kullanılmıştır (Önal ve ark.,2005).

Probiyotik kelimesi, şimdi kullanıldığı anlamı ile ilk defa 1974 yılında Parker tarafından kullanılmış, Dr. R. Fuller ve Dr. C. B. Cole tarafından “Bağırsaklarda mikrobiyel dengeyi olumlu yönde artırıcı etkileri olan canlı besin kaynağı” olarak tanımlamıştır. 1989 yılında Fuller probiyotikleri yeniden “konakçının intestinal mikroflorasının gelişimini teşvik eden canlı mikrobiyel katkı maddeleri” olarak tanımlanmıştır. Bu tanımda kuvvetli bir probiyotik etki için canlı hücre varlığının önemi özellikle vurgulanmaktadır. 1995 yılında Avrupa birliğinin girişimi ile birlikte Brüksel’ de probiyotik konulu uzmanlar toplantısı yapılmış, bu kapsamda probiyotikler; sağlık seviyesini arttıran beslenme fizyolojisinin ana sistemleri üzerinde etkili, canlı, belirli mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır (Önal ve ark., 2005).

Günümüzde probiyotiklerin üzerinde uzlaşılan ve onun için kullanılan tanım, FAO ve WHO (2002) tarafından belirlenmiştir. Bu tanıma göre probiyotikler, “yeterli miktarda alındığı zaman konak üzerinde sağlığa yararlı etkiler sağlayan yaşayan mikroorganizmalardır.”

Probiyotik Mikroorganizmalar

Probiyotik olarak işlev gören mikroorganizmaların pek çoğu laktik asit bakterileri (*Lactobacillus*) kümesinde yer alır. Diğer cinsten olan mikroorganizmalar da (*S.boulardii*) probiotik olarak adlandırılmaktadır (Özen, 2011).

Olağan bağırsak florasının üyeleri olmalarından ötürü *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri en çok kullanılan

probiyotikler olmakla beraber, *enterokoklar*, bazı *Bacillus* türleri, *Saccharomyces boulardii* ve *Saccharomyces cerevisiae* (ekmek mayası) da çeşitli formülasyonlarda kullanılmaktadır (Guarner ve ark. 2009).

Sık kullanılan probiyotik mikroorganizmalar Tablo 1. 'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar (Ceyhan ve Ahç, 2012).

<i>Lactobacillus</i> türleri	<i>L. bulgaricus</i> , <i>L. cellebiosis</i> , <i>L. delbrueckii</i> , <i>L. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. curvatus</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. johnsonii</i> , <i>L. rhamnosus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. crispatus</i>
<i>Bifidobacterium</i> türleri	<i>B. adolescentis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. thermophilum</i>
<i>Bacillus</i> türleri	<i>B. subtilis</i> , <i>B. pumilus</i> , <i>B. lentus</i> , <i>B. licheniformis</i> , <i>B. coagulans</i> , <i>B. cereus</i>
<i>Pediococcus</i> türleri	<i>P. cerevisiae</i> , <i>P. acidilactici</i> , <i>P. pentosaceus</i> ,
<i>Streptococcus</i> türleri	<i>S. cremoris</i> , <i>S. thermophilus</i> , <i>S. intermedius</i> , <i>S. lactis</i> , <i>S. diacetylactis</i>
<i>Bacteriodes</i> türleri	<i>B. capillus</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. ruminicola</i> , <i>B. Amylophilus</i>
<i>Propionibacterium</i> türleri	<i>P. shermanii</i> , <i>P. freudenreichi</i>
<i>Leuconostoc</i> türleri	<i>L. mesenteroides</i>
<i>Küfler</i>	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus oryzae</i>
<i>Mantarlar</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Saccharomyces boulardii</i> , <i>Candida torulopsis</i>

Probiyotik bakteriler bir ilaç veya destek amaçlı ayrıca alınabilir. Fonksiyonel gıdalarla karıştırabilir, onlara katılabilir veya doğal olarak bu besinlerin içerisinde bulunabilir (Coşkun, 2014).

Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Probiyotik bakteriler muozal bağışıklığı düzenleme, patojen bakterileri inhibe etme, safra metabolizmasına etki etme, folik asit ve K sentezine etki etme, immun sistemi regüle etme ile lipid, protein ve karonhidrat sindirimi gibi etkileri bulunmaktadır (Özen, 2011).

Probiyotiklerin etki mekanizmalarının en önemlileri aşağıda belirtilen 3 şekildedir.

- 1) Patojen bakterilerin etkilerini azaltmak.
- 2) Mikrobiyal metabolizmayı iyileştirmek.
- 3) Bağışıklık sistemini iyileştirmek.

Probiyotiklerin bilinen diğer yararlı etkileri (Coşkun, 2014).

- Laktoz intoleransın etkilerinin azaltılması
- Rotavirüs ve antibiyotik ilişkili ishallerin semptomlarının iyileşmesi
- Alerjilerin önlenmesi ve etkilerinin azaltılması.
- Hipokolesterolemik etki.
- İntestinal patojenlere karşı etkisi
- İnflamatuvar bağırsak rahatsızlıklarının önlenmesi

Probiyotiklerin Hastalıklar Üzerindeki Etkileri

Probiyotiklerin Obezite Üzerindeki Etkileri

Obezite, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeleri etkileyen, dünya çapında en önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kanser gelişimi için önemli bir risk faktörü olan anormal beyaz adipoz doku dokusuyla karakterizedir (Lanthier and Leclercq 2014; Bas and Eneli 2015).

Son zamanlarda bağırsak mikrobiyotasının obezite ilerlemesinde çok önemli yer aldığı ortaya koyulmuştur (Arslan, 2012). *Prevotellaceae*, *Blautia coccoides*, *Eubacteria rectale* grubu, *Lactobacillus* gibi spesifik bakteriyel popülasyonlar ve *Bifidobacterium*'un obezite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, bağırsak mikrobiyotasının daha sağlıklı bir “obez olmayan” profile doğru modülasyonunun önleme için ümit verici bir araç olabileceğine inanılmaktadır (Sanchez ve ark. 2014).

Probiyotiklerin İrritabl Bağırsak Sendromu Üzerindeki Etkileri

İrritabl bağırsak sendromu, tekrarlayan fonksiyonel karın ağrısı ile beraber karında şişlik ve dışkılama alışkanlıklarında farklılık olması (ishal, konstipasyon ya da her ikisinin birden eşlik etmesi) durumudur ve hem erişkin hem de çocukluk çağında en sık görülen gastrointestinal sistem sorunlarından biridir (Arslan,2014).

İrritabl bağırsak sendromu rahatsızlıklarında probiyotiklerin etkilerinin araştırıldığı çalışmaların büyük çoğunluğunda probiyotik kullanımının genel İrritabl bağırsak sendromu rahatsızlıklarında azalma ile sonuçlandığı görülmektedir. Ayrıca ek olarak diğer tedavi seçeneklerine ek olarak ta kullanımı önerilmektedir (Ringel ve Ringel, 2011).

Probiyotiklerin İshal Üzerindeki Etkileri

Dünyada her geçen gün daha da artan ve antibiyotik nedeniyle ilerleyen diyareler önemli bir sağlık sorunu olarak takip edilmektedir (Coşkun, 2005). Antibiyotik tedavisi, bağırsak florasında sindirim ve emilim fonksiyonlarını etkileyerek kişide karın ağrılarına ve ishale sebep olur (Ceyhan ve Alıç, 2012). Kısa ve uzun vadede antibiyotik kullanımı bazı durumlarda uzun süreli ishale neden olabilmektedir. Klinik deneylerle antibiyotik kaynaklı ishalleri önlemek için probiyotiklerin etkinliği test edilmiş ve antibiyotikle beraber probiyotik kullanan çocuk ve erişkin hastalarda antibiyotiğe bağlı ishale azalma olduğu görülmüştür (Özden, 2013).

Yapılan pek çok çalışma probiyotik besinlerin ishal tedavisinde son derece başarılı olduğunu göstermiştir Geleneksel halk tedavi yöntemlerinde ishalleri hastalara yoğurt veya kefir önerilmesi günümüzde de yaygın bir tedavi yöntemi olarak devam etmektedir. Probiyotikler virüs ishallerinde daha etkili olmakta, dizanteri şeklinde ishalleri fazla etkilememektedir (Aydın, 2006)

Probiyotiklerin Konstipasyon Üzerindeki Etkileri

Yakın zamandaki raporlar, probiyotiklerin uygulanmasının, kronik kabızlığın yardımcı terapisi olarak önerilebileceğini vurgulamıştır. Yerli sindirim mikrobiyoasının bağırsak hareketliliğini etkilediği ve ince bağırsak geçişini hızlandırdığı iyi bilinmektedir. Bu mikrobiyal ekosistemin bileşenleri arasında, *Bifidobacterium* cinsinin bakterileri, fenomene dahil görünmektedir ve bu nedenle, probiyotikler olarak kullanım için tercih edilen mikroorganizmalardır (Paula ve ark. 2011).

Yapılan araştırmalara göre probiyotik (*Lactobacillus helveticus* ve *B. longum*) alımının bağırsak mikrobiyal ekolojisini ve metabolik profilleri değiştirebileceğini göstermiştir. Son olarak, bir gine domuzu izole doku modeli kullanılarak yapılan bir çalışmada, sonuçlar probiyotik bakterilerin (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*) sitoplazmatik fraksiyonunun ileum segmentinin kasılmasını ve proksimal kolon gevşemesini indüklediğini göstermiştir (Massi ve ark. 2006).

Probiyotiklerin Diyabet Üzerindeki Etkileri

Dünyada diyabetle yaşayan yaklaşık 382 milyon insan var ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre 2035 yılında bu durumun 592 milyona yükselmesi bekleniyor. Tip 2 diyabetin (T2D) patogenetik mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Son kanıtlar, bağırsak mikrobiyota bileşiminin T2D'nin gelişimi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (Jun-Ling ve ark. 2014).

Birçok çalışma, T2DM'li hastaların, sağlıklı insanlara kıyasla butirat üreten önemli ölçüde daha az sayıda bakteriye sahip olduğunu göstermiştir. Özellikle, Tip2 diyabet hastalarında diyabetik olmayan bireylere oranla çok daha düşük oranda *filum Firmikozları* ve *bifidobakteriler* göstermişlerdir (Larsen ve ark. 2010, Wu ve ark. 2010). Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında probiyotik kullanımının vücut ağırlığı ve vücut yağ kitlesinin azalttığı bildirilmektedir (İpar, 2012).

Probiyotiklerin Kardiyovasküler Hastalıklar ve Kolesterol Üzerindeki Etkileri

Kolesterol bütün vücut dokuları için temel bir yapı taşı olduğu halde, kandaki kolesterol seviyesinin yüksek olması, koroner kalp hastalığının en önemli risk faktörlerinden biridir. Kan kolesterol düzeylerini düşürmek ya da normal seviyede tutmak için uygulanan en son tedavi yöntemleri arasında, sağlıklı beslenme, düzenli fiziksel aktivite ve ilaç tedavisi bulunmaktadır (İşlek ve Artan, 2014).

Son zamanlardaki insan diyet müdahaleleri, probiyotik suşun dikkatli bir seçimiyle, safra asitlerinin (BA) enterohepatik dolaşımında mikrobiyal tutulumu arttırarak ve yağ emilimini azaltarak, KVH riskinin dolaylı bir göstergesi olan kan kolesterolünü azaltmak mümkün olduğunu göstermiştir (Joo ve ark. 2012).

Grip ve Soğuk Algınlığında Probiyotik Kullanımı

Yapılan çalımlarda grip ve soğuk algınlığı tedavisinde; diğer tedavi seçenekleri ile beraber probiyotik tüketilmesi gerektiği bildirilmektedir (Kaptan, 2014). Grip ve soğuk algınlığında sellüler ve humoral immüniteyi uyaran enfeksiyona karşı direnci geliştiren probiyotikler tavsiye edilir. *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium* probiyotiklerini ilave olarak içeren yoğurtların tüketilmesi çocuk ve yaşlılar için tavsiye edilir (Özden, 2010).

Probiyotiklerin Kullanıldığı Ürünler

Probiyotik besin; içerisinde raf ömrü sonuna kadar yeterli miktarlarda canlı probiyotik mikroorganizma (10^8 cfu/gram) bulunduran besindir.

Enerjisini karbonhidratların fermantasyonundan sağlayan laktik asit bakterileri (*Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* v.s.) faydalı bakteriler olarak kabul edilir. Besin değeri ötesinde sağlığa yararları vardır. Probiyotik besin raf ömrü süresince içindeki faydalı bakterileri içermesi gerekir. Bununla birlikte tüketilinceye kadar içerdiği probiyotik mikroorganizmalar canlılığını sürdürmelidir. Probiyotikler genel olarak “Lactic bacteria” ailesinden olan

Lactobacillus, *Bifidobacterium*, *Streptokokkus* cinsi bakterilerdir. *Lactobacillus* içeren probiyotik besin alındığında bağırsakta *Lactobacillus* artış gösterirken, *Streptokokların* da arttığını görülmektedir (Özden, 2013).

İnsan sağlığına yararlı etkilerinin olduğu düşünülen canlı bakteri hücreleri üç temel kaynaktan tüketilmektedir (Bozdoğan, 2010).

1. Süt ürünleriyle;
2. Gıda ve İçeceklerle ilave edilerek;
3. Tablet ya da kapsül formatında hazırlanır (Bozdoğan, 2010).

Probiyotik Özellik Taşıyan Başlıca Geleneksel Fermente Süt Ürünleri

Başlıca probiyotik özellik taşıyan fermente süt ürünleri arasında yoğurt, kefir, kımız ve peynir gelmektedir.

Probiyotik Özellik Taşıyan Geleneksel Fermente Bitkisel Ürünleri

Başlıca probiyotik özellik taşıyan fermente bitkisel ürünlere boza, tarhana, turşu, soya ürünleri, hardaliye, şalgam, sofralık zeytin ve diğer fermente içecekler olarak gösterilebilir

Probiyotik Özellik Taşıyan Geleneksel Fermente Et Ürünleri

Fermente sucuk, kavurma, jambon, pastırma, tütülenmiş etler, kurutulmuş/tuzlanmış et ürünleri probiyotik özellik taşıyan geleneksel fermente et ürünleri arasında yer almaktadır.

Kaynaklar

Arslan N. (2012) Obezite Ve Probiyotikler. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci, 8(3): 102.

Arslan N. (2014) İrritable Barsak Sendromunda Prebiyotik Ve Probiyotiklerin Kullanımı İçinde: Teoriden Kliniğe Prebiyotikler, Probiyotikler. Eds: Kara A, Coşkun T, Akademi Yayınevi, İstanbul, S: 257- 266.

Aydın, A. (2006). Probiyotiklerin İnsan Sağlığındaki Önemi. [Http://Www.Bugday.Org/Article.Php?Id=1252](http://Www.Bugday.Org/Article.Php?Id=1252) Erişim Tarihi: 20/11/2009.

Bas R., Eneli I. (2015). Heavy Childhood Obesity: A Rarely Recognized And Growing Health Problem. Authority. Med. J. 91: 639-645. Doi: 10.1136 / Postgradmedj -2014-133033.

Baysal, A. (2012). ; Beslenme. Hatipoğlu :93, (14).Probiyotikler 395, Ankara.

Bozdoğan D. (2010). Probiyotikler. Erişim Tarihi:05/04/2010. [Http://W3.Gazi.Edu.Tr/Web/Erkoc/Mikrop/Probiyotik.Doc](http://W3.Gazi.Edu.Tr/Web/Erkoc/Mikrop/Probiyotik.Doc)

Can, Ö.P. (2007). Probiyotik Mikroorganizmaların Yararları. Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni Ve Teknolojisi. Elazığ.

Ceyhan, N. & Alıç, H. (2012). Bağırsak Mikroflorası Ve Probiyotikler. Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi, 5 (1), 107-113.

Coşkun T. (2014) Probiyotikler İçinde: Teoriden Kliniğe Prebiyotikler, Probiyotikler. Eds: Kara A, Coşkun T, Akademi Yayınevi, İstanbul, S:56-71.

Coşkun, T. (2006). Pro- Pre- Ve Sinbiyotikler. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi, 49 (2), 128–148.

Coşkun, T. (2005). Fonksiyonel Besinlerin Sağlığımız Üzerine Etkileri. Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi. 48(1), 69- 84.

Guarner F, Khan AG, Garisch J et al. (2009). World Gastroenterology Practice Guideline: Probiotics And Prebiotics. Arab J Gastroenterol 10(1): 33-42.

Gürsoy, O., Kınık, Ö. & Gönen, İ. (2005). Probiyotikler Ve Gastrointestinal Sağlığa Etkileri. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi, 35 (2),136-148.

İpar N. (2012). Ekzojen Obezitesi Olan Hastalarda Total Oksidatif Stres ve Total Antioksidan Kapasite Düzeyleri; Probiyotiklerin Bu Düzeylere Etkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir.

İşlek A, Artan R. (2014). Probiyotiklerin Hiperkolesterolemide Kullanımı. İçinde: Teoriden Kliniğe Prebiyotikler, Probiyotikler. Eds: Kara A, Coşkun T, Akademi Yayınevi, İstanbul, S:343.

Joo, N. E., Ritchie, K., Kamarajan, P., Miao, D., & Kapila, Y. L. (2012). Nisin, An Apoptogenic Bacteriocin And Food Preservative, Attenuates Hnscc Tumorigenesis Via Chac 1. *Cancer Medicine*, **1(3)**, 295-305.

Jun-Ling H., Hui-Ling L. (2014). Intestinal Microbiota And Type 2 Diabetes: Therapeutic Perspectives From Mechanism Analyzes. World J. Gastroenterol. 2014; 20: 17737-17455.

Kaptan, F. (2014). Grip, Soğuk Algınlığı Ve Antimikrobiyal Tedavisi. Acilde Enfeksiyon Hastalıklarına Yaklaşım Sempozyumu'nda Sunulmuş Bildiri, İzmir Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi, İzmir.

Lanthier N., Leclercq Ia. (2014). Endocrine Adipose Tissues As Target Organs. Best Practice. Res. Clin. Gastroenterol. 2014; 28: 545-558. Doi: 10.1016 / J.Bpg.2014.07.002.

Larsen N, Vogensen Fk, Van Den Berg Fwj, Nielsen Ds, Andreassen As, Et Al. (2010) Gut Microbiota İn Human Adults With Type 2 Diabetes Differs From Non-Diabetic Adults. Plos One 5(2): E9085.

Massi M, Loan P, Budriesi R, Chiarinia, Vitali B, Lammers Km, Gionchetti P, Campieri M, Lemboa, Brigidi P. (2006). Effects Of Probiotic Bacteria On Guinea-Pig Isolated Tissue On Gastrointestinal Motility. *World J Gastroenterol*; 12: 5987-5994.

Önal, D. , Beyatlı, Y. Ve Aslım, B. (2005). Probiyotik Bakterilerin Epitel Yüzeylere Yapışması. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi*, 3 (9), 1–10.

Özden, A. (2010). Sağlıklı Yaşam İçin Yararlı Dost Bakteriler Probiyotikler. Ankara: Fersa.

Özden, A. (2013). Probiyotik“Sağlıklı Yaşam İçin Yararlı Dost Bakteriler”. *Güncel Gastroenteroloji*, 22, 17/1.

Özen, M. (2011). Sağlıklı Kalmak İçin Probiyotikler-Prebiyotikler Anlatılmayan Tarihçe. İstanbul: Nobel4.

Paula Vp Guerra, Luiza N Lima, Tassia C Souza, Vanessa Mazochi, Francisco J Penna, Andreia M Silva, Jacques R Nicoli, And Elizabet V Guimaraes, (2011). Pediatric Functional Constipation Treatment With Bifidobacterium-Containing Yogurt: A Crossover, Double-Blind, Controlled Trial. *World J Gastroenterol*. Sep 14; 17(34): 3916–3921.

Ringel Y., Ringel Kt. (2011). The Rationale And Clinical Effectiveness Of Probiotics İn Irritable Bowel Syndrome. *J Clin Gastroenterol*, 45: 145-148.

Sanchez M., Darimont C., Drapeau V., Emady-Azar S., Lepage M., Rezzonico E., Ngom-Bru C., Berger B., Philippe L., Ammon-Zuffrey C., Et Al.(2014). The Effect Of Lactobacillus Rhamnosus Cgmcc 1.3724 Reinforcement On Weight Loss And Maintenance İn Obese Men And Women. *Br. J. Nutr.*; 111: 1507-1519. Doi: 10.1017 / S0007114513003875.

Sekhon Bs. (2010). Prebiotics, Probiotics And Synbiotics: An Overview. *J Pharm Educ Res*, 1: 13-36.

Wu X., Ma C., Han L., Nawaz M., Gao F., Zhang X., Yu P., Zhao C., Li L., Zhou A., Et Al (2010). Molecular Characterization

Of Fecal Microbiotics In Patients With Type I₁ Diabetes. *Curr. Microbiol.* 2010; 61: 69-78. Doi: 10.1007 / S00284-010-9582-9.

