

Probiyotiklerin ve Prebiyotiklerin İnsan Sağlığındaki Rolü: Mikrobiyotadan Metabolizmaya 8

Sena Davran Bulut¹

Özet

İnsan bağırsak mikrobiyotası, metabolik denge, bağışıklık düzeni ve intestinal homeostazın korunmasında kritik bir bileşen olarak görev yapmaktadır. Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasını dengeleyerek patojen kolonizasyonunu engeller, bağışıklık sistemini modüle eder ve konak sağlığını desteklerken; prebiyotikler yararlı mikroorganizmaların seçici çoğalmasını teşvik ederek mikrobiyal çeşitliliği artırır. Bu iki bileşenin kombinasyonu olan sinbiyotikler ise sinerjik etki göstererek gastrointestinal ve sistemik sağlık üzerinde ilave faydalar sağlayabilir. Probiyotik ve prebiyotik takviyelerinin biyolojik etkileri; gastrointestinal sistem hastalıkları, pediatrik dönemde atopik dermatit, immün aracılı alerjik reaksiyonlar, solunum yolu enfeksiyonları, obezite ve ilişkili metabolik disfonksiyonlar, kardiyovasküler hastalıklar, nörokognitif süreçler, psikososyal sağlık ve kemik metabolizması gibi geniş bir yelpazede çok sayıda klinik ve deneysel çalışmada incelenmiştir. Bu biyotiklerin, kısa zincirli yağ asitleri gibi mikrobiyal metabolitler aracılığıyla bağırsak ve diğer organlar arasındaki iletişimi modüle ettikleri ve sistemik sağlık üzerinde belirgin etkiler gösterdikleri rapor edilmiştir. Bu bölümde, probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin etki mekanizmaları ile insan sağlığı üzerindeki terapötik ve koruyucu etkileri ele alınmıştır.

1. Giriş

İnsan bağırsakları, gastrointestinal sistemi kolonize eden, insan hücrelerinden daha fazla sayıda bulunan, konak ile simbiyotik ilişki içinde çeşitli faydalar sağlayan ve yeni türlerin yerleşimine karşı direnç gösteren, 1000'den fazla mikroorganizma türünden oluşan karmaşık bir

1 Arş. Gör., Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoteknoloji Bölümü, Bartın, Türkiye, sdavran@bartin.edu.tr, 0000-0002-8988-3801

ekolojik topluluk olan bağırsak mikrobiyotasına ev sahipliği yapmaktadır. Mikrobiyota; patojenlere karşı savunma, karbonhidratların parçalanması, yağların depolanmasının düzenlenmesi, hayati vitaminlerin sentezi ve bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi işlevleriyle insan vücudunun çevresel dengesini şekillendiren önemli bir bileşen olarak değerlendirilmektedir. Bu karmaşık mikrobiyal topluluğun dengesinin bozulması (disbiyoz), patojen mikroorganizmaların yeniden yerleşmesine zemin hazırlayarak inflamasyona ve çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu durum, bağırsak mikrobiyotasının intestinal homeostazın korunmasında kilit bir rol üstlendiğini ortaya koymaktadır. Mikrobiyota, bireyde bir kez oluştuktan sonra yaşam boyunca farklı evrelerde çeşitli değişiklikler geçirebilir. Bu değişken yapısına rağmen, mikrobiyotadaki bileşimsel farklılıklar; kronik gastrointestinal hastalıklardan nörolojik bozukluklara kadar pek çok hastalığın oluşum sürecinde kritik bir rol üstlenmektedir. Nitekim günümüzde, bağırsak mikrobiyotasının insan fizyolojisi ve metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir işlev gördüğünü destekleyen güçlü bilimsel kanıtlar mevcuttur (Olvera-Rosales vd., 2021).

Probiyotik mikroorganizmaların bağırsak mikrobiyotasını düzenleyici etkileri hem insanlarda hem de hayvanlarda çeşitli hastalıkların tedavisinde önemli bir yer edinmelerini sağlamıştır. Gıda ve Tarım Örgütü (Food and Agriculture Organization - FAO) ile Dünya Sağlık Örgütüne (World Health Organization - WHO) göre probiyotikler, belirli miktarlarda alındığında sağlığa fayda sağlayan canlı mikroorganizma suşlarıdır ve bu tanım Uluslararası Probiyotik ve Prebiyotik Bilimsel Derneği (ISAPP) tarafından da kabul edilmektedir. 20. yüzyılın başlarından itibaren, belirli mikroorganizma kombinasyonlarını içeren probiyotik gıdaların önemi giderek artmış ve bu alandaki araştırmalar hem hayvan hem de insan modellerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalar, bağışıklık sistemi, metabolizma ve nöroendokrin fonksiyonlar üzerinde etkili olan çeşitli özgül suşların faydalarını ortaya koymuştur. Probiyotiklerin en önemli yararlarından biri, organizmadaki mikrobiyotanın gelişimini destekleyerek bağırsak homeostazının korunmasına yardımcı olmalarıdır. Böylece, patojenlerle organizmanın sağlıklı işleyişi için gerekli olan yararlı bakteriler arasında dengeli bir mikrobiyal ortamın sürdürülmesini sağlarlar. Bu potansiyel, probiyotik içerikli gıdaların geliştirilmesini ve bağırsak mikrobiyotasının modülasyonuna yönelik araştırmaların artmasını sağlamış; sonuç olarak probiyotiklerin tüketimi teşvik edilmiştir (Oniszcuk vd., 2021).

Bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve işlevini etkileyen birçok unsur arasında diyet önemli bir rol oynamaktadır. Bu bağlamda, prebiyotikler özellikle dikkat çekmektedir; çünkü bu besin bileşenleri, bağırsakta yararlı

mikroorganizmaların gelişimini teşvik etme ve bağırsak sağlığını destekleme açısından umut verici etkilere sahiptir (Han vd., 2023). Prebiyotik terimi ilk kez 1995 yılında Glenn R. Gibson ve Marcel Roberfroid tarafından ortaya konmuş olup, bu bileşikler konak sağlığını iyileştirmek amacıyla kalın bağırsakta belirli bakteri türlerinin büyümesini veya aktivitesini seçici olarak teşvik eden, sindirilemeyen besin bileşenleri olarak tanımlanmıştır. 2004 yılında Glenn R. Gibson ve Hollie M. Probert, prebiyotiklerin taşınması gereken üç temel özelliği belirtmiştir: (i) mide asidine, sindirim enzimlerine ve gastrointestinal emilime karşı dirençli olmak; (ii) bağırsak mikroorganizmaları tarafından fermente edilebilmek; (iii) konak sağlığı ile ilişkili yararlı bakterilerin büyüme ve aktivitelerini seçici olarak artırmak. 2016 yılında ise Uluslararası Probiyotik ve Prebiyotik Bilimsel Derneği (ISAPP), prebiyotikleri konak mikroorganizmaları tarafından seçici şekilde kullanılarak sağlık üzerinde olumlu etkiler oluşturan substratlar olarak yeniden tanımlamıştır (Bedu-Ferrari vd., 2022; Yoo vd., 2024). Prebiyotikler, bağırsak mikrobiyotasının bileşimini, bağışıklık yanıtlarını, metabolik yolları ve bağırsak bariyer fonksiyonunu etkileyen karmaşık mekanizmalar aracılığıyla bağırsak sağlığını destekler. İnülin, frukto-oligosakkaritler (FOS) ve galakto-oligosakkaritler (GOS) gibi sindirilemeyen prebiyotik lifler, kolona ulaşarak *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi yararlı bakterilerin besin kaynağı olur. Bu bakterilerin fermentasyonu ile oluşan kısa zincirli yağ asitleri (SCFA'lar), bağırsak homeostazını korur ve sistemik faydalar sağlar (Kumari vd., 2024; Marnpae vd., 2024). Prebiyotiklerin tam etki mekanizmalarının anlaşılması, gastrointestinal hastalıkların yanı sıra nörodejeneratif ve metabolik hastalıklar gibi birçok sağlık sorununun önlenmesi ve tedavisinde önemli bir adımdır.

Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik takviyeleri, konak bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek hem bağırsak sağlığını hem de bağırsak ile ilişkili insan sağlığını etkileyen organların fonksiyonlarını destekleyebilir. Bağırsak mikrobiyotası, özellikle SCFA gibi işlevsel metabolitler üreterek bağırsak ve diğer organlar arasındaki iletişimde merkezi bir rol oynar (Kim ve Mills, 2024). Fiziksel olarak bitişik olmasalar da bağırsak mikrobiyotası epitel ve bağışıklık hücrelerini uyarak uzak dokulara biyokimyasal sinyallerin iletilmesini sağlar; bu sinyaller kan dolaşımı veya sinir yolları aracılığıyla hedef organlara ulaşır. Bu çok yönlü iletişim ağı, bağırsak mikrobiyotası insan fizyolojisi üzerindeki etkilerini güçlendirir (Cani ve Knauf, 2016). Bu bölüm, probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin etki mekanizmalarını inceleyerek, insan sağlığı üzerindeki rollerini ve hastalıkların önlenmesi ile tedavisindeki fonksiyonlarını deneysel ve klinik çalışmalar ışığında açıklamayı amaçlamaktadır.

2. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Probiyotikler, insan fizyolojisinde özellikle sağlıklı bir bağırsak ortamının sürdürülmesinde önemli rol oynayan birçok faydalı sağlık destekleyici işlev gerçekleştirir. Günümüzde en yaygın kullanılan ve sağlık açısından olumlu etkileri bulunan probiyotik suşlar arasında *Enterococcus faecium*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*), *Lactobacillus* türleri ve *Pediococcus* bulunmaktadır (Roy ve Dhaneshwar, 2023). Bu probiyotiklerin sağladığı yararların moleküler temel mekanizmaları şu şekildedir: (1) Bağırsak mikrobiyotasının düzenlenmesi, (2) Patojenlerin bağlanması önlenmesi, (3) Bağırsak bariyerinin güçlendirilmesi, (4) Bağışıklık sisteminin güçlendirilmesi.

Bağırsak mikrobiyotasının konak organizmanın sağlığı üzerindeki etkisi giderek daha belirgin hale gelmiştir; çünkü mikrobiyota dengesindeki bozulmalar, yani disbiyozis, işlevsel gastrointestinal bozukluklar ile enfeksiyon ve antibiyotik kaynaklı ishal, gıda alerjisi, atopik egzema, inflamatuvar bağırsak hastalığı, irritabl bağırsak sendromu (IBS) gibi alerjik hastalıkların yanı sıra nörodejeneratif ve metabolik hastalıkların gelişiminde de önemli bir rol oynamaktadır. Probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını düzenleyici etkileri, genellikle bu mikroorganizmaların patojen suşların konak hücrelere tutunma süreçlerini engelleme, bu suşları yerinden etme veya bağlanma sürecine doğrudan müdahale etme yeteneklerine dayanmaktadır. Patojenlerin bağlanmasının probiyotikler tarafından önlenmesi; konak hücre reseptörlerinde sterik engel oluşturma, besin kaynakları ile mukozal bağlanma bölgeleri için rekabet yoluyla dışlama ve bağırsak mukus yapısında değişikliklerin indüklenmesi gibi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşmektedir (Zhang vd., 2019). Yapılan çeşitli çalışmalar, bazı probiyotik suşların *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* ve *Bacteroides vulgatus* gibi patojenlerin bağlanmasını rekabetçi bir şekilde engelleyebildiğini ve bu mikroorganizmaları yerinden edebildiğini ortaya koymuştur (Collado vd., 2006; Lee vd., 2003).

Probiyotiklerin etkinliği, konakçının gastrointestinal sistemi ve bağırsak florasında meydana gelen değişikliklere bağlı olduğu için, bu mikroorganizmaların bağırsakta tutunabilme ve kalıcılık yetenekleri oldukça kritiktir. Bu sebeple probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasını düzenlemesinde kritik rol oynayan diğer mekanizmalardan bir diğeri ise, bakteriosinler, SCFA'lar ve dekonjuge safra asitleri gibi çeşitli antimikrobiyal bileşiklerin sentezidir (Khan vd., 2019). Butirik, propiyonik, laktik ve asetik asitler gibi SCFA'lar, probiyotik bakterilerin karbonhidratları metabolize etmesi sonucu ortaya çıkan maddelerdir ve ince bağırsaktaki pH değerini

düşürerek patojen mikroorganizmaların gelişimini engellerler. Özellikle asetik ve laktik asitler, probiyotikler tarafından üretilen en etkili organik asitler olup, *Enterobacteriaceae* ve *Pseudomonadaceae* ailelerine ait gram-negatif gıda bozulmasına neden olan bakterilere karşı güçlü bir baskılayıcı etki gösterirler. Bu baskı, organik asitlerin iyonize halde patojen hücrelerde birikmesi ve hücre içi pH'nı düşürülmesiyle sağlanır; sonuç olarak hedef bakterilerin ölümü gerçekleşir (Makras vd., 2006).

İnsan vücudundaki en büyük bağışıklık organı olan bağırsak, sağlığın korunmasında hayati bir rol üstlenir. Bağırsak bariyeri; mukus tabakası, epitel hücre katmanı ve lamina propria gibi yapıları içeren çok bileşenli ve dinamik bir savunma sistemidir ve hem dış çevresel etmenlere karşı koruma sağlar hem de epitel dokunun bütünlüğünü destekler (Wang vd., 2021). Bu savunma sisteminin işleyişinde epitel hücreler arasındaki sıkı bağlantılar (tight junctions), mukus üretimi ve antimikrobiyal peptit (AMP) sentezi temel unsurlar arasında yer alır. Bariyer fonksiyonunun bozulması, bakterilerin ve antijenlerin submukozal dokuya geçişine olanak tanıyarak çeşitli bağırsak hastalıklarının ortaya çıkmasına neden olabilir (Oelschlaeger, 2010). Probiyotik mikroorganizmalar, bağırsak ortamına ulaştıklarında, mevcut mikrobiyota ile etkileşime girerek kimyasal, mekanik, biyolojik ve bağışıklık bariyerlerini destekleyici etkiler gösterirler. Bu etkiler kapsamında, probiyotikler bağırsak hücreleriyle etkileşerek bağırsak geçirgenliğini dengelemeyi, mukus sentezini artırmayı, mukozaya yenilenmesini teşvik etmeyi ve hem mukozal bariyerin bütünlüğünü hem de bağırsak mekanik bariyerinin normal işleyişini sürdürmeyi amaçlarlar (Cheng vd., 2020).

Probiyotiklerin en temel işlevlerinden biri, bağışıklık sistemini düzenleyici (immünomodülatör) aktiviteleridir; bu aktiviteler hem inflamasyonun kontrol altında tutulmasını sağlar hem de bağışıklık sistemini uyarıcı (immünostimülatör) etkilere sahiptir (Mazziotta vd., 2023). Yapılan araştırmalar, bazı probiyotik türlerinin bağırsakta yer alan monositler, makrofajlar, T ve B lenfositleri ile doğal öldürücü (NK) hücreler gibi çeşitli bağışıklık hücrelerinin işlevlerini doğrudan ya da dolaylı yoldan etkileyebildiğini ortaya koymuştur (You vd., 2022).

Konak organizmanın bağırsak mukozası yabancı bir antijenle karşılaştığında hem adaptif bağışıklık sistemi hem de inflamatuvar yanıtlar devreye girerek bağışıklık tepkisi başlatılır ve böylece homeostatik denge korunur. İmmünomodülatör özellik gösteren probiyotiklerin, IL-10 üretimini ve düzenleyici T hücrelerinin (Treg) aktivitesini artırarak alerji ve inflamasyon gibi bağışıklık sistemiyle ilişkili semptomları hafifletici etki gösterdiği belirlenmiştir (Dargahi vd., 2019). Ayrıca bu probiyotikler,

B hücrelerini aktive ederek ve sitokin üretimini düzenleyerek bağırsak bariyerinin işlevsel bütünlüğünü desteklemekte ve böylece adaptif bağışıklık yanıtının etkin biçimde başlatılmasına katkı sağlamaktadır. Bu etkilerin kısa süreli probiyotik takviyeleri ile dahi gözlemlenebildiği bildirilmektedir (Miller vd., 2019).

3. Prebiyotiklerin Etki Mekanizmaları

İnsan bağırsaklarında, prebiyotik bileşiklerin polimer yapılarını sindirecek enzimlerin bulunmaması nedeniyle, bu maddeler ince bağırsakta sindirilemeden kalır ve doğrudan kalın bağırsağa ulaşır. Kalın bağırsakta ise prebiyotikler, bağırsak mikrobiyotası tarafından ayrıştırılarak seçici biçimde fermente edilir. Bu fermentasyon süreci sonucunda oluşan ikincil metabolitler ya bağırsak epitel hücreleri tarafından emilir ya da portal ven aracılığıyla karaciğere taşınır (Khan vd., 2019). Bu metabolitler; bağışıklık sisteminin modülasyonu, patojenlere karşı savunma, bağırsak bariyerinin güçlenmesi, mineral emiliminin artması ve kan lipid düzeylerinin düşmesi gibi konak sağlığı üzerinde çeşitli yararlı etkiler gösterebilir. Asetat, bütirat ve propiyonat gibi SCFA'lar, bağırsakta en yaygın şekilde bulunan ve faydalı bakteriler tarafından üretilen metabolitler olup hem bağırsak sağlığının hem de genel vücut dengesinin korunmasında kilit rol oynar (Dai vd., 2021).

Prebiyotiklerin fermentasyonu sonucu oluşan SCFA'lar, bağırsak ortamının pH'ını düşürerek zararlı bakterilerin çoğalmasını engellerken faydalı mikroorganizmaların gelişimini destekler (Roupar vd., 2023). Xie ve arkadaşlarının (2024) yaptığı *in vitro* çalışmada, inülin, laktoz, GOS ve FOS gibi prebiyotik substratların kullanımıyla farklı pH seviyelerinin bağırsak mikrobiyotası ve metabolit üretimi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Düşük pH seviyeleri *Bifidobacterium* türlerinin artışına, *Bacteroides* türlerinin ise azalmasına neden olurken; daha yüksek pH koşullarında özellikle inülin ile bütirat üretiminin arttığı ve faydalı bakteri türlerinde zenginleşme gözlemlenmiştir. Bu bulgular, pH seviyesinin mikrobiyota kompozisyonu ve prebiyotiklerin metabolik çıktıları üzerinde belirleyici bir rol oynadığını göstermektedir (Xie vd., 2024). SCFA'lar ayrıca bağışıklık yanıtlarının düzenlenmesinde görev alır; T düzenleyici hücreler gibi immün hücrelerin işlevlerini kontrol ederek bağışıklık toleransını artırabilir. Bu immünomodülatör etki, bağışıklık sisteminin genel işleyişini ve bağırsak dengesini destekler (Fei vd., 2023). Prebiyotiklerin mikrobiyota tarafından fermente edilmesiyle ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri (özellikle bütirat), hem bağışıklık tepkilerini düzenler hem de kolon epitel hücrelerine enerji sağlayarak bağırsak bariyerinin bütünlüğünü korur. Ayrıca sıkı bağlantı

proteinleri ve müsin üretimini artırarak patojenlerin bağırsak epiteline geçişini engellerler (Peredo-Lovillo vd., 2020).

Prebiyotiklerin öne çıkan bir diğer özelliği ise, faydalı mikroorganizmaların büyümesini teşvik ederek onların zararlı mikroplarla rekabet edebilmesini sağlaması ve faydalı fermentasyon ürünlerinin oluşumunu desteklemesidir. Özellikle inülin, FOS ve GOS gibi prebiyotiklerin bu işlevi etkin biçimde yerine getirdiği bilinmektedir. Ayrıca, prebiyotiklerin sadece sindirim sistemi üzerinde değil, aynı zamanda merkezi sinir sistemi, bağışıklık sistemi ve kardiyovasküler sistem gibi vücudun diğer hayati sistemleri üzerinde de koruyucu etkileri olduğu bildirilmektedir (You vd., 2022).

4. Probiyotik ve Prebiyotiklerin Koruyucu ve Terapötik Etkileri

Probiyotik ve prebiyotik takviyelerinin biyolojik etkileri; gastrointestinal sistem patolojileri, pediatrik dönemde atopik dermatit, immün aracılı alerjik reaksiyonlar, respiratuvar sistem enfeksiyonları, obezite ve ilişkili metabolik disfonksiyonlar, kardiyovasküler morbidite, nörokognitif ve psikososyal sağlık parametreleri ile kemik metabolizmasına ilişkin geniş bir spektrumda ve çok sayıda klinik ile deneysel çalışmada kapsamlı biçimde incelenmiştir.

4.1. Metabolik Hastalıklar

Metabolik sendrom; dislipidemi, hiperglisemi, insülin direnci, oksidatif stres, inflamasyon, hipertansiyon ve nörodejeneratif süreçler gibi klinik ve biyokimyasal göstergelerle tanımlanan, ayrıca obezite, diabetes mellitus, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve osteoartrit gibi çeşitli metabolik patolojilerle yakından ilişkili karmaşık bir bozukluklar topluluğunu ifade etmektedir. Metabolik hastalıkların sıklıkla birbiriyle etkileşimli ilerlediği bilinmektedir; örneğin, obezite tip 2 diyabet gelişimi için başlıca risk faktörlerinden biri olarak kabul edilirken, aşırı vücut ağırlığı NAFLD'nin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (Gowd vd., 2019). Son dönemdeki çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasında görülen dengesizliklerin metabolik hastalıkların gelişiminde belirleyici faktörlerden biri olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, mikrobiyal dengenin yeniden sağlanması olası bir terapötik yaklaşım olarak öne çıkmaktadır (Li vd., 2021). Mikrobiyota ile metabolik bozuklukların patogenezi arasındaki etkileşim üç temel mekanizma üzerinden değerlendirilmektedir: birincisi, enerji üretiminde kullanılan karbon substratlarının sağlanması; ikincisi, enerji metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan belirli gen ve proteinlerin mikrobiyota aracılığıyla modülasyonu; üçüncüsü ise bakteriyel kaynaklı lipopolisakkaritlerin (LPS) plazmaya salınımıdır (Olvera-Rosales vd., 2021). Khanna ve ark., yüksek yağlı diyetle indüklenen metabolik

sendrom modelinde *L. pentosus* GSSK2 ve *L. plantarum* GS26A'nın metabolik parametreleri iyileştirerek, glukoz metabolizmasını düzenleyip oksidatif stresi azalttığını ve bu suşların fonksiyonel gıda olarak potansiyel taşıdığını göstermiştir (Khanna vd., 2020). Başka bir çalışmada ise Çelik ve Ünlü Söğüt yüksek yağlı diyet ile indüklenen obez Wistar sıçanları ile yaptığı çalışmada, probiyotik takviyesinin kilo alımını azalttığını ve açlık plazma glukozu, insülin, HOMA-IR, lipid profili, inflamasyon belirteçleri, leptin ile kemer düzeylerini anlamlı şekilde iyileştirdiğini göstermişlerdir. Bulgular, probiyotiklerin obezite ve ilişkili metabolik bozukluklar üzerinde koruyucu etkiler gösterebileceğini ortaya koymuştur (Çelik ve Ünlü Söğüt, 2019).

Probiyotiklerin yanı sıra prebiyotikler ve sinbiyotiklerin de metabolik hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde etkili olduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Liu ve arkadaşları, Tip 2 diyabetli farelerde yaptıkları araştırmada, aralıklı orucun prebiyotiklerle kombinasyonunun dislipidemi ve hepatik/renal parametrelerde iyileşme sağladığını ve bağırsak mikrobiyotasının çeşitlilik ile yapısını yeniden düzenlediğini göstermiştir (Liu vd., 2024). Hassan ve arkadaşlarının 58 obez Mısırlı kadın üzerinde yaptığı çalışmada, düşük kalorili, yeterli lifli diyetle birlikte probiyotik takviyesi ve düzenli egzersizin, vücut kompozisyonunu iyileştirdiğini, serum leptin, ALT ve AST düzeylerini düşürdüğünü ve kilo kaybını desteklediğini belirtmiştir. Ayrıca, bu kombinasyonun bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* ve *Bacteroidetes*'in artışı ve *Firmicutes/Bacteroidetes* oranında azalma gibi anlamlı değişiklikler sağladığını da göstermişlerdir (Hassan vd., 2024).

4.2. Nörodejeneratif Hastalıklar

Bağırsak-beyin eksen, merkezi sinir sistemi (MSS), otonom sinir sistemi (OSS) ve enterik sinir sistemi (ENS) dahil olmak üzere çift yönlü bir iletişim ağı olarak işlev görür. Bu eksene bağışıklık ve endokrin sistemler ile bağırsak mikrobiyotası da entegre olur. ENS, bağırsak hareketliliği, geçirgenlik, enteroendokrin sinyal iletimi ve mukozal bağışıklık aktivitesini düzenler ve bu işlevler MSS'den bağımsız olarak bağırsak fonksiyonlarını destekler. Bu iletişim, bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen nörotransmitterler ve hormonlar (ör. grelin, leptin) aracılığıyla doğrudan veya dolaylı olarak sağlanır (W. Wu vd., 2020). Son yıllarda yapılan çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozun Alzheimer, Parkinson, otizm, nörodejeneratif hastalıklar, multipl skleroz, anksiyete ve depresyon gibi nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda kritik bir rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca çeşitli çalışmalar, bağırsak mikrobiyotasının bağırsak-beyin sistemini etkileyerek, kaygı ve stres durumlarında ortaya çıkan semptomları tetiklediğini

göstermektedir. Parkinson hastalığı fare modelinde, α -sinükleinin (α Syn) beyinden ileuma taşındığı ve ileumdaki α Syn agregatlarının CD11c⁺ hücreler içinde bulunduğu ve böylece α Syn'ın beyin ve bağırsak arasında taşınmasının hücrel mekanizması gösterilmiştir (McFleder vd., 2023).

Deneyssel ve klinik araştırmalar, probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik desteklerin psikofizyolojik sonuçlar üzerinde belirgin etkiler oluşturduğunu ve nörodejeneratif hastalıklarına önlenmesinde/tedavisinde etkili olabileceğini göstermektedir. Prebiyotikler ve probiyotikler, bağırsak mikrobiyota yapısını şekillendirme ve bunun sonucunda nöroprotektif etkiler gösteren metabolitlerin sentezini etkileme açısından en kapsamlı araştırılan yaklaşımlardan biridir. Sindirilemeyen diyet lifleri gibi prebiyotikler, mikrobiyal fermentasyonda substrat işlevi görerek, antiinflamatuvar ve nöroprotektif özellikler taşıyan SCFA ile diğer metabolitlerin üretimini destekleyen yararlı bakterilerin çoğalmasını teşvik eder (Peterson, 2020). Artan sayıda çalışma, *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri gibi bazı probiyotiklerin de nörolojik sağlık üzerinde faydalı etkiler oluşturan SCFA ve benzeri metabolitlerin üretimini artırabileceğini ortaya koymaktadır. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada, seçici serotonin geri alım inhibitörler (SSRI'ler) tedavisine ek olarak verilen *Lactobacillus plantarum* 299v probiyotiğinin majör depresif bozukluk (MDD) hastalarında bilişsel performansı iyileştirdiği ve kynurenin (KYN) düzeylerini anlamlı şekilde azalttığı gösterilmiştir (Rudzki vd., 2019). Probiyotik (*E. faecium*) ve prebiyotik (agave inulini) takviyelerinin orta yaşlı sıçanlarda hafıza üzerine etkileri incelenmiş ve beş haftalık uygulama sonunda, özellikle sinbiyotik grubun mekânsal bellek testlerinde (Morris Water Maze) daha iyi performans sergilediği, proinflamatuvar sitokin düzeylerinin azaldığı, BDNF ve bütirat seviyelerinin ise yükseldiği bulunmuştur. Ayrıca sinbiyotik uygulama, hipokampal sinaptik plastisiteyi güçlendirerek yaşa bağlı bilişsel gerilemeye karşı koruyucu etki gösterdiği rapor edilmiştir (Romo-Araiza vd., 2018). Hemodiyaliz hastalarında probiyotik suşlar ile GOS/FOS karışımından oluşan sinbiyotik kombinasyonunun, Beck Anksiyete İndeksi ve Beck Depresyon İndeksi skorlarında azalma ile ilişkili olduğu ve mental sağlık ile anemi üzerinde olumlu etkiler gösterdiği belirlenmiştir (Haghighat vd., 2021).

4.3. Gastrointestinal Hastalıklar

Son yıllarda, diyet, mikrobiyota ve irritabl bağırsak sendromu (IBS) ile inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) gibi gastrointestinal hastalıklar arasındaki ilişki, standartlaştırılmış ve bilimsel yöntemlerin kullanılmasıyla daha net biçimde ortaya konulmaya başlanmıştır. İnsanların mikrobiyota

profilleri büyük farklılıklar göstermekte ve bu çeşitlilik, birçok gastrointestinal hastalıkta farklı derecelerde disbiyoz ile ilişkilendirilmektedir (Guarino vd., 2020). Ülseratif kolit (UC), Crohn hastalığı (CD) ve sınıflandırılmayan inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD-U) gibi IBD türleri, bağırsak mukozasında kronik inflamasyonla seyreden ve çok faktörlü etiyolojiye sahip hastalıklardır. Bağırsak mikrobiyotasındaki değişiklikler hem hastalığın nedeni hem de sonucu olabilmektedir. Antibiyotik kullanımı disbiyoz riskini artırırken, mikrobiyotanın diyet veya probiyotiklerle modifiye edilmesi, tedaviye yönelik umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Akutko ve Stawarski, 2021). IBD hastalarının, geleneksel tedavilere yönelik kaygılar nedeniyle tamamlayıcı ve alternatif tedavilere, özellikle de probiyotiklere ilgisi giderek artmaktadır. Probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin güvenli olduğu ve hem alevlenme hem de remisyon dönemlerinde ek fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Ancak mevcut çalışmaların sınırlı hasta sayıları, farklı müdahale türleri ve standartlaşmamış yöntemler nedeniyle kesin sonuçlara ulaşmak güçtür. Yine de bağırsak mukozasını koruyucu ve immün yanıtları düzenleyici özelliklere sahip uygun probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik türleri, IBD tedavisinde umut vadeden bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Özellikle disbiyozun önlenmesi veya tedavisi ile fonksiyonel gastrointestinal semptomların azaltılmasında probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin potansiyel yararları öne çıkmaktadır. 2023 yılına kadar yapılan randomize kontrollü çalışmaların meta-analizinde 54 probiyotik, 7 prebiyotik/sinbiyotik ve 6 FMT çalışması incelenmiştir. Bulgular, özellikle *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* suşlarını içeren probiyotiklerin IBS semptomlarını anlamlı şekilde iyileştirdiğini göstermiştir (Wu vd., 2024). Murakami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IBS hastalarında *Lactobacillus brevis* KB290'ın (KB290) etkilerini değerlendirmiş ve çift kör, plasebo kontrollü çapraz tasarımlı çalışmada KB290 tüketimi, IBS semptomlarında genel bir iyileşme sağlamasa da yaşam kalitesini arttırdığını raporlamışlardır. Ayrıca KB290 kullanımında sulu dışkı ve karın ağrısı sıklığı azalırken, *Bifidobacterium* düzeyi artmış ve *Clostridium* düzeyi azalmıştır. Bulgular, KB290'ın IBS'de erken müdahale için yararlı olabileceğini göstermektedir (Murakami vd., 2012). Başka bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, multispecies probiyotiklerin IBS semptomları ve bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri incelenmiştir. Dört haftalık uygulama sonunda, semptomlarında belirgin düzelme yaşayan hasta oranı probiyotik grubunda plaseboya göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (%68'e karşı %37,5). Karın ağrısı, rahatsızlık ve şişkinlikte iyileşme sadece probiyotik grubunda gözlenmiştir. Ayrıca dışkı analizinde *B. lactis*, *L. rhamnosus* ve *S. thermophilus* düzeyleri probiyotik grubunda artış

göstermiştir (Yoon vd., 2014). Prebiyotiklerin gastrointestinal hastalıklardaki etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada, resveratrolün diyetle alınabilir bir dozda anti-inflamatuvar etkileri araştırılmıştır. Resveratrol, bağırsakta faydalı bakterileri (*Laktobasil* ve *Bifidobakteri*) artırmış, kolon mukozasını korumuş, kilo kaybını, anemi ve inflamasyon belirteçlerini azaltmıştır. Ayrıca prostaglandin E2, COX-2, prostaglandin E sentaz ve nitrik oksit düzeylerini düşürmüş ve kolon mukozasında 2.655 genin ekspresyonunu değiştirmiştir. Bulgular, resveratrolün bağırsak inflamasyonuna karşı diyetle kullanılabilecek faydalı bir bileşik olduğunu göstermektedir (Larrosa vd., 2009). Steed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Crohn hastalığı olan hastalarda sinbiyotik kullanımının etkileri araştırılmıştır. Çift kör, plasebo kontrollü randomize bir çalışmada, *Bifidobacterium longum* ve prebiyotik Synergy 1 içeren sinbiyotik, 35 aktif Crohn hastasına uygulanmıştır. Çalışmada klinik durum skorları ve rektal biyopsiler başlangıçta ile 3. ve 6. aylarda değerlendirilmiş; immün belirteçlerin transkripsiyon seviyeleri ve mukozal bakteri 16S rRNA gen kopya sayıları ölçülmüştür. Sinbiyotik grubunda Crohn hastalığı aktivite indeksleri ve histolojik skorlar anlamlı şekilde iyileşmiş, TNF- α ekspresyonunda 3. ayda belirgin azalma gözlenmiş ve mukozal *Bifidobakteriler* çoğalmıştır (Steed vd., 2010).

5. Sonuç

Bağırsak mikrobiyotası; sinir, bağışıklık ve endokrin sistemleri ile konakçı sinyalleri ve mikrobiyal metabolitler aracılığıyla vücuttaki organlarla sürekli etkileşim halindedir. Bu karmaşık iletişim ağı, beyin, karaciğer, böbrek ve kemik gibi organların sağlığını etkileyerek insan fizyolojisinde önemli bir rol oynar. Mikrobiyota ile metabolik sağlık arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması, kişiselleştirilmiş tedavi ve hastalık önleme yaklaşımlarında yeni olanaklar sunmaktadır. Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin mikrobiyotayı dengeleyici etkileri; obezite, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve mental sağlık gibi alanlarda potansiyel yararlar sağlamaktadır. Sağlık bilincinin artmasıyla bu takviyelere olan ilgi büyümekte ve yeni türleri keşfedilmektedir. Ancak bu bileşenlerin insan sağlığı üzerindeki etkilerini netleştirmek için kapsamlı ve iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut bulgular, bu takviyelerin sınırlı ama anlamlı faydalar sağlayabileceğini ve gelecekte kişiselleştirilmiş tıp ve terapötik stratejiler açısından önemli bir potansiyel taşıdığını göstermektedir.

Kaynakça

- Bedu-Ferrari, C., Biscarrat, P., Langella, P., & Cherbuy, C. (2022). Prebiotics and the Human Gut Microbiota: From Breakdown Mechanisms to the Impact on Metabolic Health. *Nutrients*, 14(10), 2096.
- Cani, P. D., & Knauf, C. (2016). How gut microbes talk to organs: The role of endocrine and nervous routes. *Molecular Metabolism*, 5(9), 743–752.
- Çelik, M. N., & Ünlü Söğüt, M. (2019). Probiotics improve chemerin levels and metabolic syndrome parameters in obese rats. *Balkan Medical Journal*, 36(5), 270–275.
- Cheng, F. S., Pan, D., Chang, B., Jiang, M., & Sang, L. X. (2020). Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World Journal of Clinical Cases*, 8(8), 1361–1384.
- Collado, M. C., Gueimonde, M., Sanz, Y., & Salminen, S. (2006). Adhesion Properties and Competitive Pathogen Exclusion Ability of Bifidobacteria with Acquired Acid Resistance. *Journal of Food Protection*, 69(7), 1675–1679.
- Dai, L., Huang, T., Jiang, K., Zhou, X., & Xu, Y. (2021). A novel recyclable furoic acid-assisted pretreatment for sugarcane bagasse biorefinery in co-production of xylooligosaccharides and glucose. *Biotechnology for Biofuels*, 14(1), 73.
- Dargahi, N., Johnson, J., Donkor, O., Vasiljevic, T., & Apostolopoulos, V. (2019). Immunomodulatory effects of probiotics: Can they be used to treat allergies and autoimmune diseases? *Maturitas*, 119, 25–38.
- Fei, Y., Chen, Z., Han, S., Zhang, S., Zhang, T., Lu, Y., Berglund, B., Xiao, H., Li, L., & Yao, M. (2023). Role of prebiotics in enhancing the function of next-generation probiotics in gut microbiota. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 63(8), 1037–1054.
- Gowd, V., Karim, N., Shishir, M. R. I., Xie, L., & Chen, W. (2019). Dietary polyphenols to combat the metabolic diseases via altering gut microbiota. *Trends in Food Science & Technology*, 93, 81–93.
- Haghighat, N., Mohammadshahi, M., Shayanpour, S., Haghighizadeh, M., Rahmdel, S., & Rajaei, M. (2021). The Effect of Synbiotic and Probiotic Supplementation on Mental Health Parameters in Patients Undergoing Hemodialysis: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Indian Journal of Nephrology*, 31(2), 149–157.
- Han, X., Ma, Y., Ding, S., Fang, J., & Liu, G. (2023). Regulation of dietary fiber on intestinal microorganisms and its effects on animal health. *Animal Nutrition*, 14, 356–369.
- Hassan, N. E., El-Masry, S. A., El Shebini, S. M., Ahmed, N. H., Mehanna, N. S., Abdel Wahed, M. M., Amine, D., Hashish, A., Selim, M., Afify, M. A. S., & Alian, K. (2024). Effect of weight loss program using prebiotics

- and probiotics on body composition, physique, and metabolic products: longitudinal intervention study. *Scientific Reports*, 14(1), 2936.
- Khan, I., Ullah, N., Zha, L., Bai, Y., Khan, A., Zhao, T., Che, T., & Zhang, C. (2019). Alteration of gut microbiota in inflammatory bowel disease (IBD): Cause or consequence? IBD treatment targeting the gut microbiome. *Pathogens*, 8(3), 126.
- Khanna, S., Walia, S., Kondepudi, K. K., & Shukla, G. (2020). Administration of indigenous probiotics modulate high-fat diet-induced metabolic syndrome in Sprague Dawley rats. *Antonie van Leeuwenhoek*, 113(9), 1345–1359.
- Kim, Y. T., & Mills, D. A. (2024). Exploring the gut microbiome: probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as key players in human health and disease improvement. *Food Science and Biotechnology*, 33(9), 2065–2080.
- Kumari, A., K. G. R., Sudhakaran, V. A., Warriar, A. S., & Singh, N. K. (2024). Unveiling the Health Benefits of Prebiotics: A Comprehensive Review. *Indian Journal of Microbiology*, 64(2), 376–388.
- Lee, Y. J., Yu, W. K., & Heo, T. R. (2003). Identification and screening for antimicrobial activity against *Clostridium difficile* of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* species isolated from healthy infant faeces. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 21(4), 340–346.
- Li, H. Y., Zhou, D. D., Gan, R. Y., Huang, S. Y., Zhao, C. N., Shang, A., Xu, X. Y., & Li, H. Bin. (2021). Effects and mechanisms of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics on metabolic diseases targeting gut microbiota: A narrative review. *Nutrients*, 13(9), 3211.
- Liu, X., Du, P., Xu, J., Wang, W., & Zhang, C. (2024). Therapeutic Effects of Intermittent Fasting Combined with SLBZS and Prebiotics on STZ-HFD-Induced Type 2 Diabetic Mice. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 17, 4013–4030.
- Makras, L., Triantafyllou, V., Fayol-Messaoudi, D., Adrian, T., Zoumpopoulou, G., Tsakalidou, E., Servin, A., & De Vuyst, L. (2006). Kinetic analysis of the antibacterial activity of probiotic lactobacilli towards *Salmonella enterica* serovar Typhimurium reveals a role for lactic acid and other inhibitory compounds. *Research in Microbiology*, 157(3), 241–247.
- Marnpae, M., Balmori, V., Kamonsuwan, K., Nungarlee, U., Charoensiddhi, S., Thilavech, T., Suantawee, T., Sivapornnukul, P., Chanchaem, P., Payungporn, S., Dahlan, W., Hamid, N., Nhujak, T., Adisakwattana, S., & Adisakwattana, S. (2024). Modulation of the gut microbiota and short-chain fatty acid production by gac fruit juice and its fermentation in in vitro colonic fermentation. *Food & Function*, 15(7), 3640–3652.

- Mazziotta, C., Tognon, M., Martini, F., Torreggiani, E., & Rotondo, J. C. (2023). Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*, 12(1), 184.
- McFleder, R. L., Makhotkina, A., Groh, J., Keber, U., Imdahl, F., Peña Mosca, J., Peteranderl, A., Wu, J., Tabuchi, S., Hoffmann, J., Karl, A. K., Pagenstecher, A., Vogel, J., Beilhack, A., Koprach, J. B., Brochie, J. M., Saliba, A. E., Volkmann, J., & Ip, C. W. (2023). Brain-to-gut trafficking of alpha-synuclein by CD11c+ cells in a mouse model of Parkinson's disease. *Nature Communications*, 14(1), 1469.
- Miller, L. E., Lehtoranta, L., & Lehtinen, M. J. (2019). Short-term probiotic supplementation enhances cellular immune function in healthy elderly: systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Nutrition Research*, 64, 1–8.
- Oelschlaeger, T. A. (2010). Mechanisms of probiotic actions - A review. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(1), 57–62.
- Olvera-Rosales, L. B., Cruz-Guerrero, A. E., Ramírez-Moreno, E., Quintero-Lira, A., Contreras-López, E., Jaimez-Ordaz, J., Castañeda-Ovando, A., Añorve-Morga, J., Calderón-Ramos, Z. G., Arias-Rico, J., & González-Olivares, L. G. (2021). Impact of the gut microbiota balance on the health–disease relationship: The importance of consuming probiotics and prebiotics. *Foods*, 10(6), 1261.
- Oniszcuk, A., Oniszcuk, T., Gancarz, M., Szymańska, J., & Hamaguchi, M. (2021). Role of Gut Microbiota, Probiotics and Prebiotics in the Cardiovascular Diseases. *Molecules*, 26(4), 1172.
- Peredo-Lovillo, A., Romero-Luna, H. E., & Jiménez-Fernández, M. (2020). Health promoting microbial metabolites produced by gut microbiota after prebiotics metabolism. *Food Research International*, 136, 109473.
- Roupar, D., González, A., Martins, J. T., Gonçalves, D. A., Teixeira, J. A., Botelho, C., & Nobre, C. (2023). Modulation of Designed Gut Bacterial Communities by Prebiotics and the Impact of Their Metabolites on Intestinal Cells. *Foods*, 12(23), 4329.
- Roy, S., & Dhaneshwar, S. (2023). Role of prebiotics, probiotics, and synbiotics in management of inflammatory bowel disease: Current perspectives. *World Journal of Gastroenterology*, 29(14), 2078–2100.
- Rudzki, L., Ostrowska, L., Pawlak, D., Małus, A., Pawlak, K., Waszkiewicz, N., & Szulc, A. (2019). Probiotic *Lactobacillus Plantarum* 299v decreases kynurenine concentration and improves cognitive functions in patients with major depression: A double-blind, randomized, placebo controlled study. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 213–222.
- Wang, X., Zhang, P., & Zhang, X. (2021). Probiotics Regulate Gut Microbiota: An Effective Method to Improve Immunity. *Molecules*, 26(19), 6076.

- Wu, W., Kong, Q., Tian, P., Zhai, Q., Wang, G., Liu, X., Zhao, J., Zhang, H., Lee, Y. K., & Chen, W. (2020). Targeting Gut Microbiota Dysbiosis: Potential Intervention Strategies for Neurological Disorders. *Engineering*, 6(4), 415–423.
- Xie, Z., He, W., Gobbi, A., Bertram, H. C., & Nielsen, D. S. (2024). The effect of in vitro simulated colonic pH gradients on microbial activity and metabolite production using common prebiotics as substrates. *BMC Microbiology*, 24(1), 121.
- Yoo, S., Jung, S. C., Kwak, K., & Kim, J. S. (2024). The Role of Prebiotics in Modulating Gut Microbiota: Implications for Human Health. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4854.
- You, C., Sun, Z., Gao, P., Hu, J., Wu, Q., & Ding, C. (2022). The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: A review. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1000517.
- Zhang, C. X., Wang, H. Y., & Chen, T. X. (2019). Interactions between Intestinal Microflora/Probiotics and the Immune System. *BioMed Research International*, 2019, 6764919.