

Makroalglerin prebiyotik etkileri

Prebiotic effects of macroalgae

Zehra Torun¹ • Belma Konuklugil^{2*}

¹ Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06100 Tandoğan, ANKARA

² Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, 06100 Tandoğan, ANKARA

 <https://orcid.org/0000-0003-2779-6160>

 <https://orcid.org/0000-0002-4753-0450>

*Corresponding author: belma.konuklugil@gmail.com

Received date: 12.07.2019

Accepted date: 09.10.2019

How to cite this paper:

Torun, Z. & Konuklugil, B. (2020). Prebiotic effects of macroalgae. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 37(1), 103-112. DOI: 10.12714/egejfas.37.1.12

Öz: Makroalgler, genellikle Asya ülkelerinde diğer besinler kadar tüketilmektedir. İçerdikleri oligosakkarit ve polisakkarit gibi karbonhidrat bileşiklerin, prebiyotikler olarak değerlendirilebileceği yönünde çalışmalar yapılmıştır. Prebiyotikler özellikle gastrointestinal sistemde bulunan faydalı mikroorganizmalar olarak tanımladığımız probiyotiklerin besin kaynaklarıdır. Prebiyotiklerin probiyotikler üzerinde oluşturdıkları pozitif etkiler ile gastrointestinal sistem ve dolayısı ile tüm vücut sistemleri sağlıklı bir dengede tutulmaktadır. Bu derleme, prebiyotikler, probiyotikler hakkında kısa bilgiler vermektedir ve yurdumuzda makroalglerin prebiyotikler olarak değerlendirilmesi yönünde planlanan çalışmalar için öncü bir çalışmadır.

Anahtar kelimeler: Probiyotikler, prebiyotikler, makroalgler, polisakkaritler

Abstract: Macroalgae are seaweeds, which are often consumed as much as food in Asian countries. Studies have been made that carbohydrate compounds such as oligosaccharides and polysaccharides can be considered as prebiotics. Prebiotics are nutrient sources of probiotics that defined as useful microorganisms in the gastrointestinal tract especially. With the positive effects of prebiotics on probiotics, the gastrointestinal system and thus all body systems are kept in a healthy balance. This review provides brief information about probiotics, prebiotics and is a pioneer in the studies on the evaluation of macroalgae as prebiotics in our country.

Keywords: Probiotics, prebiotics, macroalgae, polysaccharides

GİRİŞ

Denizel ekosistemi etken maddeler için önemli ve eşsiz bir kaynaktır. İçerisinde bulunan hayvansal ve bitkisel kaynaklar yeni ilaç etken maddeleri için umut taşımaktadır. Sünger, tunikat, mercan ve diğer canlılar, deniz kaynaklı mantar ve bakterilerinin yanında makroalgler de büyük bir grubu oluşturmaktadır. Makroalgler genellikle kıyısız alanda veya bentik alanlarda bulunan ve çoğunlukla Asya ülkelerinde tüketilen yosunlardır. Makroalglerin besin olarak tüketilmesindeki en büyük etken taşıdıkları karbonhidrat bileşikleridir. Genel olarak oligosakkarit ve polisakkarit bileşiklerini içerirler. İçerdikleri en önemli bileşenler alginatlar, fukoidanlar, laminarinler, karragenanlar, agar ve porpiranlardır. Bu bileşenler insan sindirim sisteminde sindirim enzimleri bulunmadığından dolayı fermentasyona uğramaktadırlar. Bir bileşiğin mikroorganizma fermentasyonu sonucu ortamda gaz, asit veya alkol oluşmaktadır. Prebiyotik olarak değerlendirilmesi için bileşiğin sindirim sisteminin üst kısımlarında sindirime uğramadan bağırsaklara geçmesi, gastrointestinal sistem mikroorganizmaları tarafından fermentasyona uğramaları sonucu asit oluşturması gerekir. Konakladıkları vücuda fayda sağlayan mikroorganizmalar olan probiyotik canlılar bu prebiyotik bileşikler ile beslenerek vücut sistemleri üzerinde çeşitli yararlı etkilerde bulunurlar.

BULGULAR

Probiyotikler

Probiyotikler, temel kelime anlamı Yunancada 'yaşam için' anlamına gelip, ilk kez 1954 yılında bağırsak mikrobiyotasındaki antibiyotikler ve diğer antibakteriyel ajanlar ile karşılaştırılarak bazı yararlı bakterilerin faydalı etkileri olarak tanımlanmıştır. Daha sonra 1965 yılında diğer mikroorganizmaların büyümesini engelleyen mikroorganizmalar olarak nitelendirilmiştir (Lilly ve Stillwell, 1965; Markowiak ve Slizewska, 2017; Vergin, 1954). Yıllar içerisinde birçok kez tanımlanan probiyotikler 2002 yılında FAO (Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü) ve WHO (Dünya Sağlık Örgütü) çalışma grubu uzmanları tarafından formüle uygulandığında konakta bir sağlık yararı sağlayan seçilmiş mikroorganizmaların canlı suşları denilmiştir. 2013 yılında Uluslararası Bilimsel Probiyotikler ve Prebiyotikler Derneği (ISAPP) tarafından probiyotikler "Yeterli miktarlarda uygulandığında konakta bir sağlık yararı sağlayan seçilmiş mikroorganizmaların canlı suşları" şeklinde tanımlanmıştır (Hill vd., 2014; Markowiak ve Slizewska, 2017).

Probiyotik mikroorganizmalar çoğunlukla aşağıdaki bakteri türlerini kapsamaktadır: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Lactococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*. Ayrıca, *Bacillus* cinsine ait Gram-pozitif bakterilerin suşları ve *Saccharomyces* cinsine ait bazı maya suşları probiyotik ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır (Simon, 2005). Tablo 1'de probiyotik bakteri türleri verilmiştir (Markowiak ve Slizewska, 2017).

Probiyotikler insan organizmasında sayısız avantajlı işleve sahiptirler. Temel avantajı, organizmanın normal fonksiyonu için gerekli olan patojenler ve bakteriler arasında

dengenin sağlanmasını sağlayacak şekilde organizmada yaşayan mikrobiyotaların gelişimine etkisidir (Oelschlaeger, 2010; Schachtsiek vd., 2004).

Tablo 1. Probiyotik mikroorganizma örnekleri
Table 1. Probiotic microorganism samples

Lactobacillus Türü	Bifidobacterium Türü	Diğer Laktik Asit Bakterileri	Diğer Mikroorganizmalar
<i>L. acidophilus</i> (a),(c)	<i>B. adolescentis</i> (a)	<i>Enterococcus faecium</i> (a)	<i>Bacillus clausii</i> (a),(c)
<i>L. amylovorus</i> (b),(c)	<i>B. animalis</i> (a),(c)	<i>Lactococcus lactis</i> (b),(c)	<i>Escherichia coli</i> Nissle 1917 (a)
<i>L. casei</i> (a),(b),(c)	<i>B. bifidum</i> (a)	<i>Streptococcus thermophilus</i> (a),(c)	<i>Saccharomyces cerevisiae (boulardi)</i> (a),(c)
<i>L. gasseri</i> (a),(c)	<i>B. breve</i> (b)		
<i>L. helveticus</i> (a),(c)	<i>B. infantis</i> (a)		
<i>L. johnsonii</i> (b),(c)	<i>B. longum</i> (a),(c)		
<i>L. pentosus</i> (b),(c)			
<i>L. plantarum</i> (b),(c)			
<i>L. reuteri</i> (a),(c)			
<i>L. rhamnosus</i> (a),(b),(c)			

(a) Çoğunlukla farmasötik ürünler olarak; (b) Çoğunlukla besin desteği olarak; (c) QPS(Nitelikli Güvenlik Öngörüsü) mikroorganizmalar

(a) Mostly as pharmaceutical products; (b) Mostly as food supplement; (c) QPS(Qualified Presumption of Safety)

Uygun kriterleri sağlayan probiyotik canlı mikroorganizmalar; Fonksiyonel gıda üretiminde ve gıda ürünlerinin korunmasında kullanılırlar (Cremonini vd., 2002; Johnston vd., 2006). Örneğin probiyotikler, kontamine olmuş gıda ve ortamdaki gelen patojenik bağırsak mikrobiyota aktivitesine karşı koyar, böylece gıda zehirlenmelerinin önüne geçerler (Markowiak ve Slizewska, 2017). Antibiyotik tedavisinden sonra doğal mikrobiyotaların düzenlenmesi için etkilidirler (Cremonini vd., 2002; Johnston vd., 2006). Sindirim süreçleri, gıda alerjileri, kandidiazis ve dış çürüklerinin tedavisi üzerinde olumlu etki gösterirler. *Lactobacillus plantarum* (Li, P. ve Gu, 2016), *Lactobacillus reuteri* (Gu vd., 2015), *Bifidobacterium adolescentis* ve *Bifidobacterium pseudocatenulatum* (Pompei vd., 2007) gibi probiyotik mikroorganizmalar, B grubu vitaminlerin (B1, B2, B3, B6, B8, B9, B12) doğal üreticileridir. İmmünolojik sistemin etkinliğini artırırlar (Nova vd., 2007). Vitamin ve mineral bileşiklerin emilimini artırır (Ouweland vd., 1999). Organik asitlerin ve amino asitlerin oluşumunu stimüle ederler (Markowiak ve Slizewska, 2017; Nova vd., 2007; Ouweland vd., 1999; Sanders vd., 2007). Esteraz, Lipaz ve Koenzim A, Koenzim Q, Koenzim NAD ve NADP gibi enzimler üretirler. Bazı metabolizma ürünleri de antibiyotik (asidofilin, basitrasin, laktasin), antikanserjenik ve immünsüpresif özellikler gösterebilirler (Markowiak ve Slizewska, 2017; Nova vd., 2007).

Probiyotiklerin en dikkat çekici özelliklerinden biri diğer mikroorganizmalara da etki etmesidir. Genellikle patojen etkili mikroorganizmalar ile bir yarış halinde olup ortam besininden patojen mikroorganizmaların beslenmesini engeller ve/veya epitel hücreye diğer mikroorganizmalardan önce yapışıp bu zararlı mikroorganizmanın tutunarak koloni oluşturmasını ve böylece gelişerek patojen etkinliğini ortaya çıkarmasını önlerler. Bu sayede enfeksiyon profilaksisine, enfeksiyonların tedavisine ve konakçısının bağırsak mikrobiyotasının

dengesini korumasına yardımcı olurlar (Markowiak ve Slizewska, 2017).

Yapılan bazı *in vitro* çalışmalar ile probiyotik mikroorganizmaların ürettiği düşük molekül ağırlıklı maddelerin (örn: Hidroperokit, kısa zincirli yağ asitleri(SCFA)) patojenlerin yeniden oluşumunu inhibe ettiği kanıtlanmıştır (Oelschlaeger, 2010). Ayrıca probiyotik bakteriler (örn: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*), yaşadıkları konakta üretilen safra tuzlarından daha güçlü antibakteriyel etki gösteren, safra asitlerinin türevi olan, de-konjuge safra asitlerini üretebilirler (Begley vd., 2006; Oelschlaeger, 2010)

Probiyotik suşların koagregasyon yetenekleri ile epitel hücreye yapışması, bir sinyal dalgalanmasını başlatarak ve/veya bazı çözünür bileşiklerin doğrudan ya da dolaylı (epitel hücreler aracılığıyla) olarak immünolojik hücreleri aktive ederler. Böylece immünolojik modilasyonu sağlarlar (Markowiak ve Slizewska, 2017; Schachtsiek vd., 2004). Probiyotik kaynaklı immünolojik uyarım ayrıca immünglobulinlerin üretim artışı, makrofajların ve lenfositlerin artmış aktivitesi ve γ -interferon üretiminin uyarılması ile kendini gösterir. Probiyotikler, konjenital ve kazanılmış immünolojik sistemde, konakçıya ait özel hücreler (örn: Reseptörler ile donatılmış olanlar) tarafından tanınan, metabolitler, hücre duvarının bileşenleri ve DNA aracılığıyla etki edebilirler (Schachtsiek vd., 2004). Laktik asit bakterilerinin hücre duvarının bileşenleri makrofajların aktivitesini uyarır. Bunlarda, serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimlerin üretimini artırarak mikropları yok edebilirler (Antioksidan etki). Probiyotik bakteriler aynı zamanda sindirim sistemindeki sitokinlerin gastrointestinal sistemdeki immünokompetan hücreler (antijenlere karşı antikor üreten hücrelerdir) tarafından üretilmesini teşvik ederek sitokinlerin üretimini artırabilirler. Ayrıca mayanın immünolojik aktivitesini, hücre duvarlarında bulunan retiküloendotelial (makrofaj) sistemin yanıtını uyarın

glukanlar oluşturmaktadır (Markowiak ve Slizewska, 2017; Marteau ve Shanahan, 2003).

Gut mikrobiyotasında bulunan konakçı metabolik süreçlerde (örn: kolesterol Emilimi, kan basıncı (KB) ve glikoz metabolizmasının düzenlenmesi) önemli bir rol oynar ve son zamanlarda yapılan metagenomik araştırmalar, konakçı immün modülasyonunda yer aldıklarını ve ev sahibi gelişiminde ve fizyolojisinde (organ gelişimi) etkili olduklarını ortaya çıkarmıştır (Khalesi vd., 2014; Ruan vd., 2015; Upadrasta ve Madempudi, 2016).

Probiyotiklerin gösterdiği bu etkiler sonucunda, bakteriyel toksinlerin üretimi engellenir, bakteriyel toksinlerin üretimini engellerken aynı zamanda vücuttan toksinlerin uzaklaştırılmasına yardımcı olur. Vücuttan adsorpsiyon ile detoksidasyon gerçekleşebilir (bazı suşlar, toksinleri hücre duvarlarına bağlayabilir ve toksinlerin bağırsak Emilimini azaltabilir), ancak mikroorganizmalar tarafından mikotoksinlerin (örn: aflatoksin) metabolizmasından da kaynaklanabilir (McCormick, 2013; Nikbakht Nasrabadi vd., 2013). Fakat tüm probiyotikler, suş ile ilgili bir özellik olduğundan, detoksifiye edici özellikler sergilemezler. Bu nedenle bu özelliklere sahip suşları seçmek için çalışmalar yapılmalıdır (Oelschlaeger, 2010). Ayrıca, çoklu probiyotik suşlar alerjik hastalık, kolit, romatoid artrit, kolorektal kanser, depresyon, anksiyete gibi farklı patolojik durumlarda farklı immünomodülatör aktivite gösterdikleri son dönemde yapılan çalışmaları ile desteklenmektedir (Yahfoufi vd., 2018).

Prebiyotikler

Prebiyotikler, 1995 yılında mide bağırsak sisteminde bulunan tek bir türün veya sınırlı miktarda mikroorganizmanın büyümesi ve/veya aktivitesinin uyarılması yoluyla, bir konakçının sağlık durumunu iyileştiren sindirilmemiş gıda bileşenleri olarak tanımlanır (Gibson ve Roberfroid, 1995). 2004 yılında gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmaların yapısında ve/veya aktivitesinde spesifik değişimlere yol açan konakçı sağlığı ve refahına faydalı seçilmiş fermente bileşikler olarak değerlendirilmişlerdir (Gibson vd., 2004). Son olarak 2007 yılında FAO ve WHO tarafından 'mikrobiyotanın değişimi ile ilişkili konakçıda bir sağlık yararı sağlayan sindirilmeyen bir gıda bileşeni' olarak tanımlanmıştır (Markowiak ve Slizewska, 2017; Pineiro vd., 2008).

Prebiyotikler sindirim sisteminin üst kısımlarında sindirime uğramadan ve/veya kısmi sindirime uğrayarak bağırsak sistemine geçer. Burada bağırsak mikrobiyotası tarafından seçici olarak fermentasyona uğrar. Fermentasyon, kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminin artmasına veya miktarında bir değişime, dışkı kütlelerinin artmasına, kolonik PH'nin ölçülü azalmasına, azotlu son ürünlerin ve fekal enzimlerin azalmasına ve konakçı için yararlı olan immünolojik sistemin gelişimine yol açarak konakçı sağlığı üzerinde olumlu bir etki oluşmasını sağlar. Sağlığın korunmasında ve devamlılığında bağırsak bakterilerinin büyümesi ve/veya aktivitesinin seçici uyarımı bir başka etkidir. Prebiyotiklerin bir gıda ürünü olarak kullanılabilmesi için gıda işleme koşullarına

dayanabilmesi ve değişmemiş, bozulmamış veya kimyasal olarak değiştirilmemiş ve bağırsakta bakteriyel metabolizma için mevcut olması gerekmektedir (Katia vd., 2014; Van den Abbeele vd., 2013).

Tanımlanmış prebiyotiklerin çoğu, insan ve hayvan diyetlerinde doğal olarak meydana gelen çeşitli moleküler yapıların karbonhidratlarıdır. Diyet lifi gibi karbonhidratlar potansiyel prebiyotiklerdir. Bunlara potansiyel diyoruz çünkü prebiyotikler bir diyet lifi olabilir, ancak diyet lifi her zaman bir prebiyotik değildir. Bunun nedeni ise, prebiyotiklerin tam olarak tanımlanmış mikroorganizma grupları tarafından fermente edilmesi ve besin lifinin kolon mikroorganizmalarının çoğu tarafından kullanılmasıdır (Markowiak ve Slizewska, 2017; Ouwehand vd., 2005).

Meyve, sebze, tahıl ve diğer yenilebilir bitkiler potansiyel prebiyotikleri oluşturan karbonhidrat kaynaklarıdır. Domates, enginar, muz, kuşkonmaz, çilek, sarımsak, soğan, hindiba, yeşil sebzeler, baklagiller, yulaf, keten tohumu, arpa ve buğday gibi kaynaklardan bahsedilebilir. Birbirine bağlanan monomerlerin sayısına göre prebiyotikler, disakkaritler (2 monomer), oligosakkaritler (3-10 monomerler) ve polisakkaritler (10'dan fazla monomer) şeklinde sınıflandırılabilirler. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalarda fruktooligosakkaritler (FOS), galaktooligosakkaritler (GOS), izomaltooligosakkaritler (IMO), ksilooligosakkaritler (XOS), transgalaktooligosakkaritler (TOS) ve soya oligosakkaritleri (SBOS) içeren oligosakkaritler prebiyotik maddelerin sınıflandırılması için hem en umut verici hem de uygunluk kriterlerini taşıdığı tespit edilmiştir (Annisson vd., 2003; Patterson ve Burkholder, 2003). Ayrıca, inülin, yeniden kullanılabilir nişasta, selüloz, hemiselüloz veya pektin gibi polisakkaritlerin potansiyel prebiyotikler olabileceği düşünülürken, glukooligosakkaritler, glikooligosakkaritler, laktitol, izomaltooligosakkaritler, nişasta, rafinoz ve sakkaroz polisakkaritlerinin kullanımıyla oluşan prebiyotik etkiler üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir (Baurhoo vd., 2007). Doğal besinlerin yanı sıra bazı yapay üretim sonucu elde edilen prebiyotikler: laktuloz, galaktooligosakkaritler, fruktooligosakkaritler, maltooligosakkaritler, siklodekstrinler ve laktosakkarozdur. Üretilen oligosakkaritlerin önemli bir kısmını (% 40 kadar) laktuloz oluşturur. Ayrıca, inülin ve oligofruktoz gibi fruktanlar birçok prebiyotik türüyle kombine olarak en çok kullanılan ve daha etkili olduğu düşünülen yapay üretim prebiyotiklerdir (Markowiak ve Slizewska, 2017).

Prebiyotiklerin genel etkilerine bakacak olursak; Gastrointestinal kanalda bulunan asitler, proteazlar ve safra tuzlarına karşı direnç göstererek bağırsak bakterileri üzerindeki etkinliğini sağlarlar. Konakçının bağırsak ekosisteminde bulunan mikroorganizmaları seçici olarak uyarır, böylece bakterilerle rekabeti ortadan kaldırır. Bağırsak mikroorganizmanın uyarımı ile sağlık yararı sağlayan kısa zincirli yağ asitlerinin (SCFA) seviyesi etkilenir ve fermentasyon aktivitelerini belirlemiştir olur. Çoğunlukla magnezyum ve kalsiyum olmak üzere minerallerin Emilimini

arttırdığı da gösterilmiştir. Bağırsak PH'sını azaltarak bağırsakta suyun osmotik tutulumunu sağlarlar. Seçilmiş patojenlerin eliminasyonu etkisi ile antibiyotiklere alternatif olarak görülürler. Uzun vadede profilaktik olarak tüketilebilirler. İnülin ve oligofruktoz üzerine yapılan bazı çalışmalarda, kan LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) seviyesinin azaltılması, immünolojik sistemin uyarılması, kalsiyumun emiliminin artması, doğru intestinal PH değerinin korunması, düşük kalori değeri ve peptik ülser ve vajinal mikoz semptomlarının hafifletilmesi, karsinogenezin önlenmesi, laktöz intoleransının veya diş çürüğü tedavisinin desteklenmesi gibi etkiler gösterdikleri bulunmuştur (Socha vd., 2002) Kolorektal karsinom üzerine yapılan çalışmalar, hastalığın sıklıkla sebze ve meyveyi yiyen kişilerde daha az görüldüğünü göstermiştir. Bu etki çoğunlukla inülin ve oligofruktoza atfedilmiştir. İnülinin uzun süreli düzenli kullanımda hepatik metabolizma üzerindeki etkisi ve asetil-CoA karboksilaz ve glukoz-6-fosfat dehidrogenaz inhibisyonu ile ilişkili olarak kan triaçilgliserol ve kan VLDL (çok düşük yoğunluklu lipoprotein) düzeylerini (triacilgliseroller % 27 ve kolesterol % 5 oranında) azalttığı kanıtlanmıştır. Oligofruktozun lipid katabolizmasını hızlandırdığı da düşünülmektedir (Markowiak ve Slizewska, 2017). Bu tür faydalı etkilerinin yanı sıra aşırı dozda prebiyotik tüketimi mide gazı, diyare, UV ışığa duyarlılık ve antibiyotiklerin neden olduğu karaciğer zararı gibi bazı olumsuzluklara neden olmaktadır. Lipid metabolizmasının modülasyonuna, kalsiyumun emilebilirliğinin artmasına, immünolojik sistem üzerindeki etkisine ve bağırsak fonksiyonunun modifikasyonuna bağlı olarak prebiyotiklerin tüketimi, bağırsak mikrobiyotasını ve metabolik aktivitesini büyük oranda etkiler. Prebiyotiklerin moleküler yapısı, bu moleküllerin fizyolojik etkilerini ve bunları bağırsakta karbon ve enerji kaynağı olarak kullanabilen mikroorganizma çeşitlerini belirler. Prebiyotik aktiviteyi gösteren karbonhidratların çeşitliliğine rağmen, uygulamalarının etkisinin, çoğunlukla *Bifidobacterium* cinsi bakterilerin artırdığı kanıtlanmıştır (Schiffrin vd., 2007; Vulevic vd., 2008).

Prebiyotiklerin temel amacı, gastrointestinal sistemdeki fungal bakterilerin büyümesini ve aktivitesini uymaktır. Karbonhidrat metabolizmasının sonuç ürünleri çoğunlukla SCFA'lardır: asetik asit, bütirik asit ve propiyonik asit, daha sonra konakçı tarafından enerji kaynağı olarak kullanılır (Grajek vd., 2005). Karbonhidratların fermantasyonu sonucunda, *Bifidobacterium* veya *Lactobacillus* gastrointestinal patojenlerin gelişmesini engelleyen bazı bileşikler üretebilir, ayrıca bağırsak PH'ında bir azalmaya neden olabilirler. Ayrıca, *Bifidobacterium* cinsi bakteriler üretilen SCFA'lara tolerans gösterir ve PH'ı düşürür. Bu nedenle, yararlı bağırsak bakterilerinin gelişmesine olumlu etkileri nedeniyle, prebiyotik uygulanması patojenlerin inhibisyonuna katkı sağlar. Prebiyotiklerin patojenlerin gelişiminin inhibisyonuna ilişkin çok az sayıda belgelenmiş çalışma sonucu vardır (Markowiak ve Slizewska, 2017).

Makroalgler

Deniz yosunları olarak bilinen makroalgler genellikle kıyılarda veya bentik bölgede dağılım gösteren su bitkileridir. Yaprak, kök, gövde, dal, çiçek ve iletim demetlerini bulundurmamaları makroalgler, deniz çayırları ve deniz mangrovları gibi diğer deniz bitkilerinden farklılık gösterirler (Diaz-Pulido ve McCook, 2008). Deniz yosunları, II. Dünya Savaşı'ndan bu yana, insanlığın yararına olan potansiyel biyoaktif bileşikler ile tanınmaktadır. Özellikle Japonya, Filipinler, Malezya, Singapur, Tayland, Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Hindistan ve kıyı şeridi uzun olan Avrupa ülkeleri gibi, dünya üzerindeki kıyasal alanlarda çok çeşitli şekil ve türde deniz yosunları mevcuttur (Sudhakar vd., 2019). Makroalgler, genel olarak üç farklı filum altında toplanırlar. Bu filumlar Rhodophyta, Ochrophyta ve Chlorophyta olarak adlandırılır. Rhodophyta (Kırmızı algler), Yunanca "rhodo" dan ve "bitki" anlamına gelen "phyton" dan "kırmızı gü" anlamına gelir. Ochrophyta (Kahverengi algler), sınıfı Phaeophyceae, "kahverengi" veya "karanlık" anlamına gelen Yunanca "phaios" dan adlandırılmıştır. Daha önce Phaeophyta ve Heterokontophyta olarak sınıflandırılmıştır. Chlorophyta (Yeşil algler), "yeşil" anlamına gelen Yunanca "chloro" dan türetilmiştir. Taksonomik sınıflandırmaları genellikle içerdikleri fotosentetik pigmentlere göre yapılmaktadır (Diaz-Pulido ve McCook, 2008).

Doğal ve çevre dostu özellikleri nedeniyle makroalgler, son yıllarda gıda, ilaç, gübre, filtrasyon ve endüstriyel olarak yaygın şekilde kullanılmış, özellikle enfeksiyon önleyici, yaşlanma karşıtı, cilt beyazlatıcı ajanların yanı sıra cilt tümörü tedavilerinde kullanım potansiyeli yüksektir (Chen vd., 2018). Yosunlardaki başlıca biyokimyasal bileşikler arasında karbonhidratlar, proteinler, mineraller (mikro ve makro elementler) ve bitki büyüme destekleyicileri bulunur. Yosunlarda bulunan karbonhidratlar agar, aljinat, fukoidan, laminarin, ulvan, selüloz, karragenan, vb gibi polisakaritlerdir. Fikobiliproteinler pigment proteinleridir, çeşitli uygulamalarda kullanılabilirler. Mikro ve makro elementler gibi mineraller deniz yosunlarında bol miktarda bulunur (Sudhakar vd., 2019). Polisakaritler, antioksidan, hipolipidemik ve immünomodülatör faaliyetler dahil olmak üzere birçok makroalgin fonksiyonuna katkıda sağlamaktadır. Birçok çalışma, makroalglerden çıkarılan polisakaritlerin, çoğunlukla fukozdan oluşan sülfatlanmış heteropolisakaritlerin bir takımıydığı olduğunu göstermiştir (Chen vd., 2018).

Makroalglerin Prebiyotik Bileşikleri

Denizel ortam içerdikleri biyoaktif bileşikler açısından büyük ve önemli bir kaynaktır. Deniz yosunları ve omurgasızlar dahil olmak üzere denizel ürünler, hem geçmişte hem de günümüzde Doğu ülkelerinde (Çin, Kore ve Japonya) günlük diyetin önemli bir bölümünü temsil etmektedir (Chang vd., 2015). Gıda katkı maddeleri olarak, yosunlar ve omurgasızlar diyet lifleri açısından zengindir (O'Sullivan vd., 2010). Aljinat ve agaroz gibi makroalglerden veya kondroitin sülfat ve kitin gibi hayvandan türetilen

polisakkaritlerin insan sağlığı üzerinde yararlı etkilere sahip oldukları kanıtlanmıştır (Mohamed vd., 2012). Günümüzde dünya çapında gıda ve ilaç endüstrilerinde nutrasötikler olarak kullanılmakta olan prebiyotik kaynaklarıdır (Suleria vd., 2015; Wells vd., 2017).

Karbonhidratlar ve polisakkaritler günlük diyetimizin önemli bir bölümünü oluştururlar (Sonnenburg ve Sonnenburg, 2014). Bununla birlikte, insanlar ve diğer memeliler için, nişasta ve basit şekerler (glukoz, sükröz ve laktöz) gibi bu besin maddelerinin sadece az bir miktarı, genomumuz tarafından kodlanan enzimler tarafından doğrudan işlenebilir (Kaoutari vd., 2013). Genomumuzda kompleks karbonhidratlardan olan denizel polisakkaritlerini işlemede kullanılan enzimler için genler kodlanmamış olduğundan, bu glikanların metabolizması ve yerleşimi daha sonra genomu farklı karbonhidrat-aktif enzimleri (CAZymes) kodlayan sayısız gen içeren bağırsak mikrobiyotaları ile gerçekleştirilir (Kaoutari vd., 2013). CAZymes, bağırsaktaki sindirilmeyen polisakkaritleri parçalayabilir ve fermente edebilir. Bu nedenle, oral alımdan sonra, emilmeyen denizel glikanları, bağırsak mikroorganizmalarının metabolik yollarına dahil edilir ve büyüme substratları olarak işlev görür (Shang, Q. vd., 2018).

Denizel polisakkaritlerinin gut mikrobiyota degradasyonu ve bağırsak ekolojisi üzerindeki etkilerine bakacak olursak diyet denizel polisakkaritleri emilmez ve gastrik ve bağırsak enzimleri tarafından işlenemez. Alt gastrointestinal sisteme geçtikten sonra, bağırsaktaki mikroplar tarafından parçalanır ve fermente edilir. Denizel polisakkaritlerinin degradasyonu, absorbe edilebilen ve tedavi edici bir etki yaratabilen önemli miktarda oligosakkarit üretir. Denizel polisakkaritlerinin ve oligosakkaritlerinin fermentasyonu, SCFA'ları ve diğer metabolitleri üretir. SCFA'lar kolayca emilir ve konakçıda pozitif sistemik fizyolojik bir etki oluşturabilir. Fermentasyon işlemi sırasında, denizel polisakkaritleri ve oligosakkaritleri sınırlı sayıda yerli bakterinin (örn: *Bifidobacterium spp.* ve *Lactobacillus spp.*) büyümesini veya aktivitesini sadece uyarır, bağırsak mikrobiyomunun bileşimi değişir. Bağırsak ekolojisindeki bu değişiklikler, konakta da yararlı bir etki yaratabilirler (Shang, Q. vd., 2018).

Makroalgal polisakkaritlerinin kimyasal yapıları kapsamlı bir şekilde tarif edilmiştir. Başta bir gıda deposu olarak işlev görmesinin yanında, hücre duvarlarında yer alan, nispeten yüksek moleküler ağırlıklı polisakkaritlerin temel işlevleri, deniz dalgasının etkisine dayanacak direnç ve esnekliğin sağlanması, hücrede iyonik dengenin muhafaza edilmesi ve hücre desikasyonunun önlenmesini içerir. Polisakkaritlerin oluşumları mevsim, yaş, tür ve coğrafi bölgeye göre değişir. Çok çeşitli kimyasal yapılarda bulunurlar, ancak bazı genel özellikler tanımlanmıştır. Hidroksil (-OH) grupları bakımından zengindirler, onları hidrofilik ve çoğu zaman suda çözünür hale getirirler ve zincir içi H-bağları kurdukları için kıvam arttırıcılar gibi uygun yapısal bütünlüğü ve dayanıklılığı

sağlarlar. Yapılarının düzenliliği ayrıca dış iyonlarla ve zincirler arası H-bağı etkileşimini (örn: Jelleşme) artırır (O'Sullivan vd., 2010).

Spesifik olarak, deniz makroalgleri, hem insan hem de hayvan sağlığı uygulamaları için potansiyel prebiyotiklerin fonksiyonel bileşikler olarak yararlanılabilecek polisakkaritler bakımından zengindir (O'Sullivan vd., 2010). Prebiyotik ve dolaylı olarak probiyotik etkinlik gösteren deniz kaynaklı bileşikler alginatlar, laminarin, fukoidanlar, karragenan, agar ve porpiran olarak sınıflandırabiliriz.

Alginatlar

Kahverengi makroalglerin başlıca yapısal polisakkariti olan alginat, en çok hücre duvarında bulunan bir anyonik asittir. Aljinik asit olarak da adlandırılan alginat, zincir boyunca düzenli olarak blok şeklinde olmayan bir düzende düzenlenmiş 1,4-bağlantılı β -D manuronik asit ve α -L-gluronik asit yapılarını içeren doğrusal bir polisakarittir (O'Sullivan vd., 2010). Gut ekolojisinde istenen fizikokimyasal özellikleri ve iyi bilinen biyolojik etkilerinden dolayı gıda katkı maddeleri ve fonksiyonel gıda maddeleri olarak yaygın bir kullanıma sahiptir (O'Sullivan vd., 2010; Shang, Q. vd., 2018). Alginatın bağırsak mikroorganizmaları özellikle özel bir bakteri olan *Bacteroides ovatus* tarafından fermentasyonu sonucu, önemli miktarda kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) üretilir. SCFA'ların bağırsak epitel hücreleri ve bağırsak hücreleri için kritik bir enerji kaynağı olmaları, bağırsak sağlığının korunmasında ve kolon hastalıklarının gelişiminin önlenmesinde önemli bir yere sahip olması nedeniyle alginatlar genellikle gıda ve beslenme ürünlerinde olumlu sonuçlar verebilen fonksiyonel bir gıda kaynağı olarak tüketilmektedirler (O'Sullivan vd., 2010; Shang, Q. vd., 2018). Yapılan daha önceki çalışmalarla alginatın ve daha düşük moleküler ağırlıklı türevlerinin *B. ovatus* bakterisinin yanı sıra bağırsaktaki *Bifidobacterium spp* ve *Lactobacillus spp* türlerinin de büyümesini uyardığı kanıtlanmıştır (Ramnani vd., 2012). Diyet içinde kullanılan aljinatın, bağırsakta *Bacteroides capillosus*'un varlığını spesifik olarak arttırdığı gözlenmiştir. Ayrıca, aljinatın bağırsak mikrobiyota fermentasyonu, bağırsak çürümesini büyük ölçüde inhibe ettiği ve kalın bağırsakta indol, H₂S ve fenol gibi toksik bileşiklerin üretimini önemli ölçüde azalttığı çalışmalarca kanıtlanmıştır (Shang, Q. vd., 2018).

Laminarin

Laminarin kahverengi alglerde bulunan β -1,3-glukan yapıları lineer bir polisakarittir (Devillé vd., 2004). Bağırsak mikrobiyotası tarafından kolayca fermente edilirken ayrıca *Bacteroides* cinsinden, *B. thetaiotaomicron*, *B. distasonis* ve *B. fragilis* gibi spesifik bakterilerin, laminarinaz ve β -glukozidaz üreterek laminarini metabolize edebileceği çalışmalarca kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra diyet içinde kullanılan laminarin, bağırsaktaki *Bifidobacterium spp* ve *Lactobacillus spp*'nin büyümesini önemli derecede etkilemiştir (Kuda vd., 2009). Yapılan çalışmalarla laminarinin aljinattan çok daha fazla mayalanabilir (veya fermente) olmasından dolayı,

çürümüş maddelerin üretimini inhibe etmede laminarinin aljinattan daha yetenekli olduğu kanıtlanmıştır. Yapılan *in vivo* çalışma sonucu laminarinin domuz gastrointestinal kanalında Gram negatif patojenik bakterilerden *Enterobacterium spp*'yi azaltmış olduğu bulunmuştur (O'Sullivan vd., 2010; Shang, Q. vd., 2018).

Fukoidan

Kahverengi alglerde bulunan çeşitli biyolojik etkilere sahip yüksek derecede sülfatlanmış heterojen bir polisakkarittir (Ale vd., 2011). Karmaşık kimyasal yapısından dolayı insan ya da bakteriyel enzimler tarafından sindirilemezler (Nagamine vd., 2014). Fukoidan bağırsak mikrobiyota ile fermente edilemediğinden, bağırsak mikroplarının büyümesini teşvik etmek için bir karbon kaynağı olarak da kullanılamaz. Ancak diyet içinde kullanılan fukoidan, deney hayvanlarının hem proksimalinde hem de distal kolonunda *Lactobacillus spp* bolluğunu artırabilen prebiyotik benzeri bir etkiye sahiptir (Lynch vd., 2010). Bunu ise SCFA bağırsak konsantrasyonunu artırarak gerçekleştirmektedir. Yapılan çalışmalarla, fukoidan uygulamasının bağırsak mikrobiyotalarını modüle ettiği, çekumdaki *Lactobacillus spp* popülasyonunu arttırdığı ve bağırsak mikrobiyota modülatörü olarak kullanımını desteklediği tespit edilmiştir. Yine de tüm fukoidanların intestinal ekolojide eşdeğer faydalar göstermediği unutulmamalı, fukoidan'ın kimyasal yapısına ve kullanılan alg türüne göre değerlendirilmelidir (Shang, Qingsen vd., 2016; Zaporozhets vd., 2014). Örneğin, *Ascophyllum nodosum*'dan elde edilen (veya izole edilen) fukoidan, bağırsaklardaki *Lactobacillus spp*'nin büyümesini desteklerken, *Laminaria japonica*'dan elde edilen fukoidanın böyle bir etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir (Shang, Q. vd., 2018; Shang, Qingsen vd., 2016).

Karragenan



Karragenan esas olarak kırmızı alglerden izole edilen sülfatlanmış polisakkarittir (Tobacman, 2001). Karragenan mide ve bağırsak sıvısı tarafından hidrolize edilemez ve ayrıca insan bağırsak enzimleri tarafından hidrolizi etkisizdir (Weiner, 2014). Bu nedenle, oral yolla uygulanan karragenan metabolizması büyük ölçüde bağırsak mikrobiyotası tarafından gerçekleştirilir. Düşük molekül ağırlıklı karragenanın, yani poligenanın, kolon için toksik olan bir proinflamatuvar ajan olduğu genellikle kabul edilmektedir (Tobacman, 2001; Tobacman vd., 2008). Bu bağlamda, karragenanların bağırsak mikropları tarafından poligenan veya karragenan oligosakkaritlerine biyotransformasyonu önemlidir. *In vitro* çalışmalarda karragenanın bakteri canlılığı üzerine herhangi bir etkinliği olmamasına rağmen sıçanların körbağırsağında *Enterobacteria spp*, *Staphylococci spp*, *Streptococci spp*, *Lactobacillus spp* ve diğer fakültatif anaerobların konsantrasyonlarını belirgin şekilde azalttığı bulunmuştur. Karragenan ile beslenen canlıların çekal içeriğinde azoreduktaz, β -glukosidaz, β -glukuronidaz, nitrat redüktaz ve nitroredüktaz enzim aktivitelerinin yüksek oranda azaldığı tespit edilmiştir (Shang, Qingsen vd., 2017). Molekül




ağırlığına göre düşük molekül ağırlıklı karragenanlar bağırsak mikrobiyotası tarafından metabolize edilmiş ve oluşan sekonder ürünlerin kullanılamamasına rağmen ortam oksijenini hızlı bir şekilde tüketmiştir (Li, M. vd., 2017). Probiyotik etkinliği bulunan anaerob bakteriler için uygun bir ortam oluşturarak dolaylı bir şekilde probiyotik etkinlik göstermişlerdir. Bozulmuş karragenanların GIS (gastrointestinal sistem) ve gastrointestinal kanserde ülserasyonlara neden olabileceği bildirilmiştir (O'Sullivan vd., 2010). Böylece karragenanların probiyotik etkinliği üzerine daha fazla çalışmaların yapılması gerekliliği ortaya konulmuştur (Shang, Q. vd., 2018).

Agar ve Porpiran

Agaroz, *Gracilaria* ve *Gelidium*; Porpiran ise *Porphyra* gibi kırmızı alg türlerinden elde edilen lineer polisakkaritlerdir (Fu ve Kim, 2010; Hehemann, J. vd., 2012). *Porphyra spp*, *Gracilaria spp* ve *Gelidium spp*, Çin, Kore ve Japonya'da geleneksel olarak deniz sebzeleri olarak tüketilen yenilebilir yosunlardır (Hehemann vd., 2010). Diyet lifleri olarak, agaroz ve porpiran, insan bağırsak enzimleri tarafından sindirilememektedir (Hehemann, J.-H. vd., 2012). Bu nedenle, ister deniz sebzesi olarak direkt çiğ tüketilsin ister gıda katkı formunda hazırlansın, bu grup algler tüketilip alt gastrointestinal sisteme girdiğinde bağırsak mikrobiyotası ile fermente edilir ve metabolize edilir (Shang, Q. vd., 2018). Ancak yapılan bazı çalışmalarda bağırsak mikroplarında, örneğin porfiriazlar ve agarozlarda CAZymes (karbonhidrat-aktif enzimleri) için kodlama yapan spesifik genlerin, Japon bireylerde bulunan *Bacteroides plebeius* bakterisine deniz kaynaklı *Bacteroidetes*, *Zobellia galaktanivorans*'dan aktarılabileceği bulunmuştur. Bu şekilde Japon insanların mikrobiyotaları, Kuzey Amerika'daki bireylerdeki bağırsak mikrobiyotalarına kıyasla porpiran ve agarozu bozma yeteneği kazanmıştır. Japonların bağırsakların dışında yaşayan diğer mikroplardan yeni genleri almasının nedeni olarak muhtemelen Japonya'da bir gıda olan sushi hazırlamakta kullandıkları değerli bir besinsel deniz yosunu *Porphyra spp* (nori)'yi fazla miktarda yemeleri olarak düşünülmektedir (Hehemann vd., 2010; Hehemann, J. vd., 2012). Düşük molekül ağırlıklı agarozun (~64,64 kDa) *in vitro* olarak *Bifidobacterium spp* gelişimini destekleyebildiği ve ortamdaki SCFA konsantrasyonlarını artırabildiği yapılan çalışmalarla bulunmuştur (Ramnani vd., 2012). Agarozun enzimatik hidrolizinden elde edilen neoagar-oligosakkaritlerin (NAOS) polimerizasyon derecesine bağlı olarak prebiyotik aktivite gösterdiği, frukto-oligosakkaritlere göre bağırsakta *Bifidobacterium spp* ve *Lactobacillus spp* gelişimini daha çok etkilediği tespit edilmiştir (Hu vd., 2006). Ayrıca, neoagarotetraoz takviyesinin, SCFA'ların bağırsak konsantrasyonlarını derinlemesine arttırdığı ve bağırsak mikrobiyotasını modüle ederek yoğun egzersiz kaynaklı yorgunluğa karşı koruyucu olması yeni bir terapötik ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (Ramnani vd., 2012; Zhang vd., 2017). Bu veriler agar-oligosakkaritlerin prebiyotiklerin yeni kaynakları olarak kullanımını desteklemektedir (Chen vd., 2018; Shang, Q. vd., 2018).

Tablo 2. Prebiyotik etkili makroalg örnekleri
Table 2. Macroalgae samples with prebiotic effects

CHLOROPHYTA (YEŞİL ALGLER)		
		
<i>Ulva compressa</i> (Guiry, 2019)	<i>Enteromorpha (Ulva) prolifera</i> (Guiry, 2019)	<i>Monostroma nitidum</i> (Guiry, 2019)
<i>Ulva spp</i> (<i>U. compressa</i> , <i>U. lactuca</i> , <i>U. pertusa</i> , <i>U. recitulata</i> , <i>U. rigida</i>) Kükürtlü polisakkaritlerin fermantasyonu sonucu immünomodülatör etkinlik görülür (de Jesus Raposo vd., 2015, 2016)		
<i>Enteromorpha spp.</i> kükürtlü ulvan, kükürtlü ramnan polisakkaritleri sonucu immünomodülatör etkiye destek olunur (de Jesus Raposo vd., 2015, 2016). Ayrıca <i>Enteromorpha prolifera</i> fermantasyonu sonucu önemli miktarda laktik asit ve SCFA üreterek <i>Enterobacter spp</i> ve <i>Lactobacillus spp</i> 'nin bağırsak bolluğunu arttırmaktadır (Kong vd., 2016).		
<i>Monostroma spp</i> (<i>M. latissimum</i> , <i>M. nitidum</i> , Kükürtlü ramnan fermantasyonu sonucu immünomodilator etki görülür (de Jesus Raposo vd., 2015, 2016).		

RHODOPHYTA (KIRMIZI ALGLER)		
		
<i>Gracilaria domingensis</i> (Fricke ve Camacho, 2008)	<i>Porphyra umbilicalis</i> (Guiry, 2019)	<i>Soliera chordalis</i> (Guiry, 2019)
<i>Gracilaria spp</i> (<i>G. changii</i> , <i>G. domingensis</i> , <i>G. verrucosa</i> (<i>G. gracilis</i>)) Kükürtlü polisakkaritlerin fermantasyonu immünomodilator etki sağlar (de Jesus Raposo vd., 2015, 2016).		
<i>Porphyra spp</i> (<i>P. tenera</i> , <i>P. yezoensis</i> , <i>P. umbilicalis</i>) Kükürtlü polisakkaritlerin fermantasyonu sayesinde immünomodilator etki düzenlenir (de Jesus Raposo vd., 2015, 2016).		
<i>Soliera spp</i> (<i>S. chordalis</i>) Düşük molekül ağırlıklı kükürtlü polisakkaritlerin fermantasyonu immünomodilator etki sağlar (de Jesus Raposo vd., 2015, 2016).		

OCHROPHYTA (KAHVERENĞİ ALGLER)			
			
<i>Ascophyllum nodosum</i> (Guiry, 2019)	<i>Durvillaea antarctica</i> (Chamisso) (Guiry, 2019)	<i>Ecklonia radiata</i> (Guiry, 2019)	<i>Fucus evanescens</i> (Guiry, 2019)
			
<i>Kappaphycus striatus</i> (Guiry, 2019)	<i>Laminaria digitata</i> (Guiry, 2019)	<i>Osmundea pinnatifida</i> (Guiry, 2019)	<i>Undaria pinnatifida</i> (Guiry, 2019)
<i>Ascophyllum</i> spp (<i>A. nodosum</i>) Kükürtlü fukan ve kükürtlü laminarin fermentasyonu immünomodilatör etkiyi sağlar (de Jesus Raposo vd., 2015, 2016).			
<i>Durvillaea antarctica</i> (<i>Chamisso</i>) polisakaritlerinin fermentasyonu sonucu, di-, tri- ve tetrasakkarit dahil olmak üzere bir dizi oligosakkarit ile faydalı etkilerinin yanısıra gastrointestinal kanaldan kolayca emilir (Shang, Q. vd., 2018).			
<i>Ecklonia radiata</i> ; fukoidan ve aljinat polisakaritlerinin karışımı ile patojenik <i>Enterococcus</i> bakterilerinin sayısını azaltır; SCFA üretimini artırır; ince bağırsakta tam olarak sindirilemeyen florotanninler (polifenoller) kalın bağırsakta diğer fenolik bileşiklere dönüşerek prebiyotik etkinlik gösterir (Charoensiddhi vd., 2017; Charoensiddhi vd., 2016).			
<i>Fucus</i> spp (<i>F. spiralis</i> , <i>F. vesiculosus</i> , <i>F. evanescens</i>) Kükürtlü fukan ve kükürtlü laminarin fermentasyonu sonucu immünomodülütör etki oluşur (de Jesus Raposo vd., 2015, 2016).			
<i>Kappaphycus</i> spp (<i>K. striatus</i>) Düşük molekül ağırlıklı karragenanların fermentasyonu ile immünomodülütör etki görülür (de Jesus Raposo vd., 2015, 2016).			
<i>Laminaria</i> spp (<i>L. digitata</i> , <i>L. japonica</i> , <i>L. cichorioides</i> , <i>L. saccharina</i>) Kükürtlü laminarin fermentasyonu immünomodülütör etkilidir (de Jesus Raposo vd., 2015, 2016).			
<i>Osmundea pinnatifida</i> enzimatik ekstraktları prebiyotik aktivite göstererek GIS yararlı bakterilerinden <i>Bifidobacterium</i> spp miktarında artışa sebep olmuştur (Charoensiddhi vd., 2017; Rodrigues vd., 2016).			
<i>Undaria</i> spp (<i>U. pinnatifida</i>) Kükürtlü laminarin fermentasyonu sonucu immünomodülütör etki sağlar (de Jesus Raposo vd., 2015, 2016).			

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çin, Japonya, Kore gibi Asya ülkelerinde geleneksel bir besin olarak tüketilen makroalglerin faydalı olmalarının en önemli sebeplerinden biri prebiyotik etkinlikleridir. Şu ana kadar yapılan çalışmalar, makroalglerin içerdiği belirli karbonhidrat bileşiklerinin sindirilmemeleri ve fermentasyona uğramaları sayesinde prebiyotik etkinliklerinin olabileceğini göstermektedir. İçerdikleri karbonhidrat bileşiklerinin henüz belli bir kısmı üzerinde çalışmalar sürmektedir. Alginatlar, fukoidanlar, laminarin, karragenan, agar ve porpiranların prebiyotik etkinlikleri kanıtlanmış olmasına rağmen çalışmaların ayrıntılı bir şekilde devamlılığı ve ayrıca diğer tür karbonhidrat bileşiklerinin de prebiyotik etkinliklerinin araştırılması gerekmektedir. Makroalg türleri üzerinde

çalışmaların artırılması desteklenmeli ve ülkemizde de makroalgler bu yönüyle dikkate alınmalıdır. Yeterli *in vitro* ve *in vivo* çalışmaların bulunmaması nedeniyle ilaç formu yönünden değerlendirilmeye alınamamışlardır. Ancak besin olarak tüketilmesinin yaygınlaşması ve Asya ülkelerinde bulunan gıda destek ürünleri bu yöndeki çalışmaların desteklenmesini sağlamaktadırlar. Genel olarak sentetik kaynaklı prebiyotikler yerine doğal prebiyotikler olarak makroalglerin kullanılması teşvik edilerek sağlıklı yaşam açısından değerlendirilebilir. Yanı sıra makroalglerin bir besin kaynağı gibi görülüp üretiminin bu yönde ilerletilmesi ve takviye edici gıda olarak değerlendirilmesi için çalışmaların desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Ale, M.T., Mikkelsen, J.D. & Meyer, A.S. (2011). Important determinants for fucoidan bioactivity: a critical review of structure-function relations and extraction methods for fucose-containing sulfated polysaccharides from brown seaweeds. *Marine Drugs*, 9(10), 2106-2130. DOI: [10.3390/md9102106](https://doi.org/10.3390/md9102106)
- Annisson, G., Illman, R.J. & Topping, D.L. (2003). Acetylated, Propionylated or Butyrylated Starches Raise Large Bowel Short-Chain Fatty Acids Preferentially When Fed to Rats. *The Journal of Nutrition*, 133(11), 3523-3528. DOI: [10.1093/jn/133.11.3523](https://doi.org/10.1093/jn/133.11.3523)
- Baurhoo, B., Letellier, A., Zhao, X. & Ruiz-Feria, C.A. (2007). Cecal Populations of Lactobacilli and Bifidobacteria and Escherichia coli Populations After In Vivo Escherichia coli Challenge in Birds Fed Diets with Purified Lignin or Mannanoligosaccharides. *Poultry Science*, 86(12), 2509-2516. DOI: [10.3382/ps.2007-00136](https://doi.org/10.3382/ps.2007-00136)
- Begley, M., Hill, C. & Gahan, C.G.M. (2006). Bile salt hydrolase activity in probiotics. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(3), 1729-1738. DOI: [10.1128/AEM.72.3.1729-1738.2006](https://doi.org/10.1128/AEM.72.3.1729-1738.2006)
- Chang, C.-J., Lin, C.-S., Lu, C.-C., Martel, J., Ko, Y.-F., Ojcius, D.M., Tseng, S.-F., Wu, T.-R., Margaret Chen, Y.-Y., Young, J.D. & Lai, H.C. (2015). Ganoderma lucidum reduces obesity in mice by modulating the composition of the gut microbiota. *Nature Communications*, 6, 7489-7489. DOI: [10.1038/ncomms8489](https://doi.org/10.1038/ncomms8489)
- Charoensiddhi, S., Conlon, M.A., Methacanon, P., Franco, C.M.M., Su, P. & Zhang, W. (2017). Gut health benefits of brown seaweed Ecklonia radiata and its polysaccharides demonstrated in vivo in a rat model. *Journal of Functional Foods*, 37, 676-684. DOI: [10.1016/j.jff.2017.08.040](https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.08.040)
- Charoensiddhi, S., Conlon, M.A., Vuaran, M.S., Franco, C.M.M. & Zhang, W. (2016). Impact of extraction processes on prebiotic potential of the brown seaweed Ecklonia radiata by in vitro human gut bacteria fermentation. *Journal of Functional Foods*, 24, 221-230. DOI: [10.1016/j.jff.2016.04.016](https://doi.org/10.1016/j.jff.2016.04.016)
- Chen, L., Xu, W., Chen, D., Chen, G., Liu, J., Zeng, X., Shao, R. & Zhu, H. (2018). Digestibility of sulfated polysaccharide from the brown seaweed Ascophyllum nodosum and its effect on the human gut microbiota in vitro. *International Journal of Biological Macromolecules*, 112, 1055-1061. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2018.01.183](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.183)
- Cremonini, F., Di Caro, S., Nista, E.C., Bartolozzi, F., Capelli, G., Gasbarrini, G. & Gasbarrini, A. (2002). Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16(8), 1461-1467. DOI: [10.1046/j.1365-2036.2002.01318.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2002.01318.x)
- de Jesus Raposo, M.F., de Morais, A.M.B. & de Morais, R.M.S.C. (2015). Marine polysaccharides from algae with potential biomedical applications. *Marine Drugs*, 13(5), 2967-3028. DOI: [10.3390/md13052967](https://doi.org/10.3390/md13052967)
- de Jesus Raposo, M.F., de Morais, A.M.B. & de Morais, R.M.S.C. (2016). Emergent Sources of Prebiotics: Seaweeds and Microalgae. *Marine Drugs*, 14(2). DOI: [10.3390/md14020027](https://doi.org/10.3390/md14020027)
- Devillé, C., Damas, J., Forget, P., Dandriofosse, G. & Peulen, O. (2004). Laminarin in the dietary fibre concept. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 84(9), 1030-1038. DOI: [10.1002/jsfa.1754](https://doi.org/10.1002/jsfa.1754)
- Diaz-Pulido, G. & McCook, L.J. (2008). Macroalgae (Seaweeds). In Chin. A (Ed.), *The State of the Great Barrier Reef On-line*. Great Barrier Reef Marine Park Authority: Townsville.
- Fricke, A. & Camacho, O. (2008). Bocas Algae: Gracilaria domingensis. *Smithsonian Tropical Research Institute*.
- Fu, X. T. & Kim, S. M. (2010). Agarase: review of major sources, categories, purification method, enzyme characteristics and applications. *Marine drugs*, 8(1), 200-218. DOI: [10.3390/md8010200](https://doi.org/10.3390/md8010200)
- Gibson, G.R., Probert, H.M., Loo, J.V., Rastall, R.A. & Roberfroid, M.B. (2004). Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. *Nutrition Research Reviews*, 17(2), 259-275. DOI: [10.1079/NRR2004079](https://doi.org/10.1079/NRR2004079)
- Gibson, G.R. & Roberfroid, M.B. (1995). Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics. *The Journal of Nutrition*, 125(6), 1401-1412. DOI: [10.1093/jn/125.6.1401](https://doi.org/10.1093/jn/125.6.1401)
- Grajek, W., Olejnik, A. & Sip, A. (2005). Probiotics, prebiotics and antioxidants as functional foods. *Acta Biochimica Polonica*, 52(3), 665-671.
- Gu, Q., Zhang, C., Song, D., Li, P. & Zhu, X. (2015). Enhancing vitamin B12 content in soy-yogurt by Lactobacillus reuteri. *International Journal of Food Microbiology*, 206, 56-59. DOI: [10.1016/j.ijfoodmicro.2015.04.033](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2015.04.033)
- Guiry, M. D. G., G.M. (2019). AlgaeBase. from World-wide electronic publication, National University of Ireland, Galway
- Hehemann, J.-H., Smyth, L., Yadav, A., Vocadlo, D. & Boraston, A. (2012). Analysis of Keystone Enzyme in Agar Hydrolysis Provides Insight into the Degradation (of a Polysaccharide from) Red Seaweeds. *The Journal of biological chemistry*, 287, 13985-13995. DOI: [10.1074/jbc.M112.345645](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.345645)
- Hehemann, J., Correc, G., Barbeyron, T., Helbert, W., Czejek, M. & Michel, G. (2010). Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature*, 464, 908. DOI: [10.1038/nature08937](https://doi.org/10.1038/nature08937)
- Hehemann, J., Kelly, A., Pudlo, N., Martens, E. & Boraston, A. (2012). Bacteria of the human gut microbiome catabolize red seaweed glycans with carbohydrate-active enzyme updates from extrinsic microbes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(48), 19786-19791. DOI: [10.1073/pnas.1211002109](https://doi.org/10.1073/pnas.1211002109)
- Hill, C., Guarner, F., Reid, G., Gibson, G. R., Merenstein, D. J., Pot, B., Morelli, L., Canani, R.B., Flint, H.J., Salminen, S., Calder, P.C. & Sanders, M.E. (2014). Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(8), 506-514. DOI: [10.1038/nrgastro.2014.66](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66)
- Hu, B., Gong, Q., Wang, Y., Ma, Y., Li, J. & Yu, W. (2006). Prebiotic effects of neoagaro-oligosaccharides prepared by enzymatic hydrolysis of agarose. *Anaerobe*, 12(5), 260-266. DOI: [10.1016/j.anaerobe.2006.07.005](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2006.07.005)
- Johnston, B.C., Supina, A.L. & Vohra, S. (2006). Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 175(4), 377-383. DOI: [10.1503/cmaj.051603](https://doi.org/10.1503/cmaj.051603)
- Kaoutari, A.E., Armougom, F., Gordon, J.I., Raoult, D. & Henrissat, B. (2013). The abundance and variety of carbohydrate-active enzymes in the human gut microbiota. *Nature Reviews Microbiology*, 11, 497. DOI: [10.1038/nrmicro3050](https://doi.org/10.1038/nrmicro3050)
- Katia, S., Villarreal, M. M. L., M.I., S. S., Tallarico, A.M.A., Kimiko, S.I. & Rossi, E.A. (2014). Prebiotic Effect of Fructooligosaccharide in the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME® Model). *Journal of Medicinal Food*, 17(8), 894-901. DOI: [10.1089/jmf.2013.0092](https://doi.org/10.1089/jmf.2013.0092)
- Khalesi, S., Sun, J., Buys, N. & Jayasinghe, R. (2014). Effect of Probiotics on Blood Pressure. *Hypertension* AHA, 64(4), 897-903. DOI: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03469)
- Kong, Q., Dong, S., Gao, J. & Jiang, C. (2016). In vitro fermentation of sulfated polysaccharides from E. prolifera and L. japonica by human fecal microbiota. *International Journal of Biological Macromolecules*, 91, 867-871. DOI: [10.1016/j.ijbiomac.2016.06.036](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.06.036)
- Kuda, T., Enomoto, T. & Yano, T. (2009). Effects of two storage β -1,3-glucans, laminaran from Eicenia bicyclis and paramylon from Euglena gracilis, on cecal environment and plasma lipid levels in rats. *Journal of Functional Foods*, 1(4), 399-404. DOI: [10.1016/j.jff.2009.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jff.2009.08.003)
- Li, M., Shang, Q., Li, G., Wang, X. & Yu, G. (2017). Degradation of Marine Algae-Derived Carbohydrates by Bacteroidetes Isolated from Human Gut Microbiota. *Mar Drugs*, 15(4). DOI: [10.3390/md15040092](https://doi.org/10.3390/md15040092)
- Li, P. & Gu, Q. (2016). Complete genome sequence of Lactobacillus plantarum LZ95, a potential probiotic strain producing bacteriocins and B-group vitamin riboflavin. *Journal of Biotechnology*, 229, 1-2. DOI: [10.1016/j.jbiotec.2016.04.048](https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2016.04.048)
- Lilly, D. M. & Stillwell, R.H. (1965). Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms. *Science*, 147(3659), 747-748. DOI: [10.1126/science.147.3659.747](https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747)
- Lynch, M.B., Sweeney, T., Callan, J.J., O'Sullivan, J.T. & O'Doherty, J.V. (2010). The effect of dietary Laminaria-derived laminarin and fucoidan on nutrient digestibility, nitrogen utilisation, intestinal microflora and volatile fatty acid concentration in pigs. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 90(3), 430-437. DOI: [10.1002/jsfa.3834](https://doi.org/10.1002/jsfa.3834)

- Markowiak, P. & Slizewska, K. (2017). Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*, 9(9). DOI: [10.3390/nu9091021](https://doi.org/10.3390/nu9091021)
- Marteau, P. & Shanahan, F. (2003). Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17(5), 725-740. DOI: [10.1016/S1521-6918\(03\)00055-6](https://doi.org/10.1016/S1521-6918(03)00055-6)
- McCormick, S. P. J. J. o. C. E. (2013). Microbial Detoxification of Mycotoxins. *Journal of Chemical Ecology*, 39(7), 907-918. DOI: [10.1007/s10886-013-0321-0](https://doi.org/10.1007/s10886-013-0321-0)
- Mohamed, S., Hashim, S. N. & Rahman, H.A. (2012). Seaweeds: A sustainable functional food for complementary and alternative therapy. *Trends in Food Science & Technology*, 23(2), 83-96. DOI: [10.1016/j.tifs.2011.09.001](https://doi.org/10.1016/j.tifs.2011.09.001)
- Nagamine, T., Nakazato, K., Tomioka, S., Iha, M. & Nakajima, K. (2014). Intestinal absorption of fucoidan extracted from the brown seaweed, *Cladosiphon okamuranus*. *Marine drugs*, 13(1), 48-64. DOI: [10.3390/md13010048](https://doi.org/10.3390/md13010048)
- Nikbakht Nasrabadi, E., Jamaluddin, R., Abdul Mutalib, M. S., Khaza'ai, H., Khalesi, S. & Mohd Redzwan, S. (2013). Reduction of aflatoxin level in aflatoxin-induced rats by the activity of probiotic *Lactobacillus casei* strain Shirota. *Journal of Applied Microbiology*, 114(5), 1507-1515. DOI: [10.1111/jam.12148](https://doi.org/10.1111/jam.12148)
- Nova, E., Wärnberg, J., Gómez-Martínez, S., Díaz, L.E., Romeo, J. & Marcos, A. (2007). Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life. *British Journal of Nutrition*, 98(S1), S90-S95. DOI: [10.1017/S0007114507832983](https://doi.org/10.1017/S0007114507832983)
- O'Sullivan, L., Murphy, B., McLoughlin, P., Duggan, P., Lawlor, P.G., Hughes, H. & Gardiner, G.E. (2010). Prebiotics from marine macroalgae for human and animal health applications. *Marine drugs*, 8(7), 2038-2064. DOI: [10.3390/md8072038](https://doi.org/10.3390/md8072038)
- Oeschlaeger, T. A. (2010). Mechanisms of probiotic actions – A review. *International Journal of Medical Microbiology*, 300(1), 57-62. DOI: [10.1016/j.ijmm.2009.08.005](https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2009.08.005)
- Ouwehand, A.C., Derrien, M., de Vos, W., Tiihonen, K. & Rautonen, N. (2005). Prebiotics and other microbial substrates for gut functionality. *Current Opinion in Biotechnology*, 16(2), 212-217. DOI: [10.1016/j.copbio.2005.01.007](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2005.01.007)
- Ouwehand, A.C., Kirjavainen, P.V., Shortt, C. & Salminen, S. (1999). Probiotics: mechanisms and established effects. *International Dairy Journal*, 9(1), 43-52. DOI: [10.1016/S0958-6946\(99\)00043-6](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(99)00043-6)
- Patterson, J. & Burkholder, K. (2003). Application of prebiotics and probiotics in poultry production. *Poultry Science*, 82(4), 627-631. DOI: [10.1093/ps/82.4.627](https://doi.org/10.1093/ps/82.4.627)
- Pineiro, M., Asp, N.-G., Reid, G., Macfarlane, S., Morelli, L., Brunser, O. & Tuohy, K. (2008). FAO Technical Meeting on Prebiotics. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 42, 156-159. DOI: [10.1097/MCG.0b013e31817f184e](https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31817f184e)
- Pompei, A., Cordisco, L., Amaretti, A., Zanoni, S., Matteuzzi, D., Rossi, M. (2007). Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(1), 179-185. DOI: [10.1128/AEM.01763-06](https://doi.org/10.1128/AEM.01763-06)
- Ramnani, P., Chitarrari, R., Tuohy, K., Grant, J., Hotchkiss, S., Philp, K., Campbell, R., Gill, C. & Rowland, I. (2012). In vitro fermentation and prebiotic potential of novel low molecular weight polysaccharides derived from agar and alginate seaweeds. *Anaerobe*, 18(1), 1-6. DOI: [10.1016/j.anaerobe.2011.08.003](https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.08.003)
- Rodrigues, D., Walton, G., Sousa, S., Rocha-Santos, T.A.P., Duarte, A.C., Freitas, A.C. & Gomes, A.M.P. (2016). In vitro fermentation and prebiotic potential of selected extracts from seaweeds and mushrooms. *LWT Food Science and Technology*, 73, 131-139. DOI: [10.1016/j.lwt.2016.06.004](https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.06.004)
- Ruan, Y., Sun, J., He, J., Chen, F., Chen, R. & Chen, H. (2015). Effect of Probiotics on Glycemic Control: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *PLoS one*, 10(7), e0132121-e0132121. DOI: [10.1371/journal.pone.0132121](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132121)
- Sanders, M.E., Gibson, G.R., Gill, H.S. & Guarner, F. (2007). Probiotics: their potential to impact human health. *Council for Agricultural Science and Technology*(36), 1-20. Retrieved from <http://www.cast-science.org/>
- Schachtsiek, M., Hammes, W.P. & Hertel, C. (2004). Characterization of *Lactobacillus coryniformis* DSM 20001T surface protein CPF mediating coaggregation with and aggregation among pathogens. *Applied and Environmental Microbiology*(70), 7078-7085.
- Schiffrin, E. J., Thomas, D. R., Kumar, V. B., Brown, C., Hager, C., Van't Hof, M.A., Morley, J.E. & Guigoz, Y. (2007). Systemic inflammatory markers in older persons: the effect of oral nutritional supplementation with prebiotics. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*, 11(6), 475-479.
- Shang, Q., Jiang, H., Cai, C., Hao, J., Li, G., Yu, G. (2018). Gut microbiota fermentation of marine polysaccharides and its effects on intestinal ecology: An overview. *Carbohydrate Polymers*, 179, 173-185. DOI: [10.1016/j.carbpol.2017.09.059](https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.09.059)
- Shang, Q., Li, Q., Zhang, M., Song, G., Shi, J., Jiang, H., Cai, C., Hao, J., Li, G. & Yu, G. (2016). Dietary Keratan Sulfate from Shark Cartilage Modulates Gut Microbiota and Increases the Abundance of *Lactobacillus* spp. *Marine drugs*, 14(12), 224. DOI: [10.3390/md14120224](https://doi.org/10.3390/md14120224)
- Shang, Q., Sun, W., Shan, X., Jiang, H., Cai, C., Hao, J., Li, G. & Yu, G. (2017). Carrageenan-induced colitis is associated with decreased population of anti-inflammatory bacterium, *Akkermansia muciniphila*, in the gut microbiota of C57BL/6J mice. *Toxicology Letters*, 279, 87-95. DOI: [10.1016/j.toxlet.2017.07.904](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.07.904)
- Simon, O. (2005). Micro-Organisms as Feed Additives – Probiotics. *Advances in Pork Production*, 16, 161-167.
- Socha, P., Stolarczyk, M. & Socha, J. (2002). Wpływ probiotyków i prebiotyków na gospodarkę lipidową. *Pediatrica Współczesna Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka*, 4, 85-88.
- Sonnenburg, E.D. & Sonnenburg, J.L. (2014). Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell metabolism*, 20(5), 779-786.
- Sudhakar, M. P., Kumar, B. R., Mathimani, T. & Arunkumar, K. (2019). A review on bioenergy and bioactive compounds from microalgae and macroalgae-sustainable energy perspective. *Journal of Cleaner Production*, 228, 1320-1333. DOI: [10.1016/j.jclepro.2019.04.287](https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2019.04.287)
- Suleria, H. A. R., Osborne, S., Masci, P. & Gobe, G. (2015). Marine-Based Nutraceuticals: An Innovative Trend in the Food and Supplement Industries. *Marine drugs*, 13(10), 6336-6351. DOI: [10.3390/md13106336](https://doi.org/10.3390/md13106336)
- Tobacman, J.K. (2001). Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. *Environmental health perspectives*, 109(10), 983-994. DOI: [10.1289/ehp.01109983](https://doi.org/10.1289/ehp.01109983)
- Tobacman, J. K., Bhattacharyya, S., Borthakur, A. & Dudeja, P.K. (2008). The carrageenan diet: not recommended. *Science (New York, N.Y.)*, 321(5892), 1040-1041. DOI: [10.1126/science.321.5892.1040d](https://doi.org/10.1126/science.321.5892.1040d)
- Upadrashta, A. & Madempudi, R.S. (2016). Probiotics and blood pressure: current insights. *Integrated blood pressure control*, 9, 33-42. DOI: [10.2147/IBPC.S73246](https://doi.org/10.2147/IBPC.S73246)
- Van den Abbeele, P., Venema, K., Van de Wiele, T., Verstraete, W. & Possemiers, S. (2013). Different Human Gut Models Reveal the Distinct Fermentation Patterns of Arabinoxylan versus Inulin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(41), 9819-9827.
- Vergin, F. (1954). Antibiotics and probiotics. *Hippocrates*, 25(4), 116-119.
- Vulevic, J., Drakoularakou, A., Yaqoob, P., Tzortzis, G. & Gibson, G.R. (2008). Modulation of the fecal microflora profile and immune function by a novel trans-galactooligosaccharide mixture (B-GOS) in healthy elderly volunteers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(5), 1438-1446. DOI: [10.3945/ajcn.2008.26242](https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26242)
- Weiner, M. L. (2014). Food additive carrageenan: Part II: A critical review of carrageenan in vivo safety studies. *Critical Reviews in Toxicology*, 44(3), 244-269. DOI: [10.3109/10408444.2013.861798](https://doi.org/10.3109/10408444.2013.861798)
- Wells, M.L., Potin, P., Craigie, J.S., Raven, J.A., Merchant, S.S., Helliwell, K.E., Smith, A.G., Camire, M.E. & Brawley, S.H. (2017). Algae as nutritional and functional food sources: revisiting our understanding. *Journal of applied phycology*, 29(2), 949-982.
- Yahfoufi, N., Mallet, J. F., Graham, E. & Matar, C. (2018). Role of probiotics and prebiotics in immunomodulation. *Current Opinion in Food Science*, 20, 82-91. DOI: [10.1016/j.cofs.2018.04.006](https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.04.006)
- Zaporozhets, T.S., Besednova, N.N., Kuznetsova, T.A., Zvyagintseva, T.N., Makarenkova, I.D., Kryzhanovsky, S.P. & Melnikov, V.G. (2014). The prebiotic potential of polysaccharides and extracts of seaweeds. *Russian Journal of Marine Biology*, 40(1), 1-9.
- Zhang, N., Mao, X., Li, R.W., Hou, E., Wang, Y., Xue, C. & Tang, Q. (2017). Neogagarotetraose protects mice against intense exercise-induced fatigue damage by modulating gut microbial composition and function. *Molecular Nutrition Food Research*, 61(8), 1600585. DOI: [10.1002/mnfr.201600585](https://doi.org/10.1002/mnfr.201600585)