

Veteriner Bilimlerinde Probiyotiklerin Terapötik, Profilaktik ve Fonksiyonel Kullanımı

Editör: Doç. Dr. Mükremin ÖLMEZ



Veteriner Bilimlerinde Probiyotiklerin Terapötik, Profilaktik ve Fonksiyonel Kullanımı

Editör:

Doç. Dr. Mükremin ÖLMEZ



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

Veteriner Bilimlerinde Probiyotiklerin Terapötik, Profilaktik ve Fonksiyonel Kullanımı

Editör: Doç. Dr. Mükremin ÖLMEZ

Language: Turkish-English

Publication Date: 2023

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (Paperback): 978-975-447-823-5

ISBN (PDF): 978-975-447-822-8

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub358>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Ölmez, M. (ed) (2023). *Veteriner Bilimlerinde Probiyotiklerin Terapötik, Profilaktik ve Fonksiyonel Kullanımı*.

Özgür Publications. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub358>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>



Önsöz

İnsan ve hayvan sağlığında önemli bir yeri olan probiyotiklerin terapötik, profilaktik ve fonksiyonel etkinliklerinin incelenmesi amacıyla hazırlanan bu kitapta, hayvansal üretimde koruyucu/destekleyici ajan olarak kullanımları hakkında güncel verilerle literatür bilgileri verilmiştir.

Son yıllarda Veteriner bilimlerinde kullanımı yaygınlaşan probiyotiklerin, sağlık, performans ve hayvansal üretim amacıyla kullanımlarının etkileri ile son zamanlarda trend olan suşların üretim yolları araştırılarak probiyotiklerin fonksiyonları ve tanımı hakkında önemli bilgiler sunulmaktadır.

Kitap, Veteriner Hekimlik alanındaki Biyokimya, Doğum ve Jinekoloji, Fizyoloji, Genetik, Hayvan Besleme, Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği, İç Hastalıkları ve Parazitoloji bilimleriyle ilgili olan akademisyenlere, öğrencilere, araştırmacılara ve sektör paydaşlarına fayda sağlayacaktır.

Editör

İçindekiler

Önsöz	iii
Bölüm 1	
<hr/>	
Probiyotikler	1
<i>Roshan Riaz</i>	
<i>Özlem Karadağoğlu</i>	
Bölüm 2	
<hr/>	
Probiyotiklerde Gen Mühendisliği ve Biyoteknolojik Uygulamalar	9
<i>Özge Şebnem Çıldır</i>	
Bölüm 3	
<hr/>	
Genetiği Değiştirilmiş Probiyotikler	21
<i>Özge Şebnem Çıldır</i>	
Bölüm 4	
<hr/>	
Probiyotiklerin Sindirim Sistemi Üzerine Etkileri	35
<i>Mustafa Makav</i>	
<i>Kübra Kaya</i>	
Bölüm 5	
<hr/>	
Hayvancılıkta Probiyotik Kullanımının Fayda-Maliyet İlişkisi	43
<i>Mehmet Küçükoflaz</i>	
<i>Erol Aydın</i>	

Bölüm 6

- Probiyotiklerin Ruminant Beslemede Kullanımının Hayvansal Üretim Üzerine Etkileri 53
Mükremin Ölmez
Tarkan Şahin

Bölüm 7

- Probiyotiklerin Ruminant Sağlığında Kullanımı ve Önemi 69
Mert Sezer
Yusuf Umut Batı
Enes Akyüz

Bölüm 8

- İneklerde Uterus Enfeksiyonlarıyla Mücadelede Yenilikçi Bir Yaklaşım: Probiyotikler 85
Muşap Kuru

Bölüm 9

- Sıcaklık Stresine Maruz Kalan Kanatlıların Beslenmesine Stratejik Bir Yaklaşım: Probiyotikler 99
Özlem Karadağoğlu
Tarkan Şahin

Bölüm 10

- Köpek ve Kedilerde Yeni Gelişmeler: Probiyotikler 129
Yusuf Umut Batı
Mert Sezer
Enes Akyüz

Bölüm 11

Helmint Kaynaklı Enfeksiyonların Kontrolünde Probiyotikler	159
<i>Nilgün Aydın</i>	
<i>Neslihan Ölmez</i>	
<i>Barış Sarı</i>	

Bölüm 12

Protozoon Kaynaklı Enfeksiyonların Kontrolünde Probiyotikler	195
<i>Neslihan Ölmez</i>	
<i>Nilgün Aydın</i>	
<i>Barış Sarı</i>	

Bölüm 13

Obezitede Probiyotiklerin Glukoz ve Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi	213
<i>Serpil Aygörmöz</i>	

Probiyotikler

Roshan Riaz¹

Özlem Karadağoğlu²

Özet

“Probiyotikler” terimi, yeterli miktarlarda sağlandığında host organizmanın sağlığı üzerinde olumlu bir etkiye sahip olan canlı mikroorganizmaları ifade eder. “Probiyotik” kelimesi ilk olarak 1954 yılında Ferdinand Vergin tarafından belirli bakterilerin bağırsak mikrobiyotası üzerindeki faydalı etkilerini belirtmek için kullanılmıştır. Probiyotiklerin kullanımı tarih öncesi çağlara kadar uzanabilir. Ancak, bazı bakterilerin faydalı etkilerinin keşfi, 20. yüzyılın başlarında Pasteur Enstitüsü’nde çalışma yürüten Rus asıllı Nobel Ödülü sahibi Eli Metchnikoff’a atfedilmektedir. Antimikrobiyal dirençli bakterilerin ortaya çıkması ve yayılması, hayvan yemlerinde antibiyotik büyüme destekleyicilerinin kullanımına ilişkin endişe yaratmıştır. Sonuç olarak, hayvansal üretimi, sağlığı ve refahı artırmak için alternatiflerin araştırılmasına giderek daha fazla odaklanılmıştır. Özellikle probiyotikler, çeşitli çiftlik hayvanı türlerinde önemli sonuçlar ortaya koymuştur. Bu nedenle, dünya çapında probiyotik endüstrisi, hayvansal gıda ürünlerine yönelik artan talebin bir sonucu olarak önemli bir büyüme kaydetmiştir. Probiyotiklerin etkinliği göz önüne alındığında, uzun süreli kullanım için güvenliklerinin sağlanması ele alınması gereken önemli bir konudur.

1. Giriş

Probiyotik teriminin kökleri Yunanca’da “için” anlamına gelen “pro” ve “yaşam” anlamına gelen “bios” kelimelerinden gelmektedir. “Probiyotik” terimi, Ferdinand Vergin tarafından, antibiyotiklerin ve diğer antimikrobiyal ajanların bağırsak mikrobiyotası üzerindeki zararlı etkilerini faydalı olarak nitelendirdiği bakterilerin etkileriyle (probiyotik) karşılaştırdığı “Anti-

1 Hayvan Besleme Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Veteriner Fakültesi, Kafkas Üniversitesi, Kars, Türkiye; roshansahil04@gmail.com; 0000-0002-0524-9994

2 Hayvan Besleme Beslenme Hastalıkları Anabilim Dalı, Veteriner Fakültesi, Kafkas Üniversitesi, Kars, Türkiye; drozlemkaya@hotmail.com; 0000-0002-5917-9565

und Probiotika “ başlıklı makalesinde ortaya atılmıştır (Vergin, 1954). Ancak Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nün ortak çalışma grubu raporuna göre “probiyotikler” terimi ilk kez 1965 yılında, başka bir siliatın büyümesini uyarayan siliat bir protozoon tarafından üretilen büyümeyi teşvik eden maddeleri tanımlamak için kullanılmıştır (Lilly & Stillwell, 1965). Bu terim o zamandan beri daha geniş bir organizma yelpazesini kapsayacak şekilde genişletilmiştir. Parker, 1974 yılında probiyotikleri canlı organizmalar ve cansız maddeler de dahil olmak üzere “bağırsak mikrobiyal dengesine katkıda bulunan organizmalar ve maddeler” olarak tanımlamıştır (Parker, 1974). Fuller (1989) “maddeler” teriminin dahil edilmesini eleştirerek, probiyotikleri “bağırsak mikrobiyal dengesini iyileştiren, konakçı hayvanı faydalı bir şekilde etkileyen canlı bir mikrobiyal yem takviyesi” olarak yeniden tanımlamıştır. FAO ve WHO çalışma grubu, 2001 yılında probiyotiklerin “yeterli miktarlarda uygulandığında konakçıya sağlık açısından fayda sağlayan canlı mikroorganizmalar” tanımını kabul etmiştir. Bu tanım, Uluslararası Bilim Derneği tarafından da geniş çapta benimsenmiştir (FAO, 2016).

2. Probiyotiklerin Tarihsel Geçmişi, Mevcut Piyasa Durumu ve Gelecek Tahmini

Probiyotiklerin varlığı, M.Ö. 2000 yılında sütü muhafaza süresini uzatmak amacıyla kullandıklarını öne süren literatürlere göre Taş Devri’ne kadar dayanmaktadır. Moleküler arkeolojinin yardımıyla probiyotiklerin izleri neredeyse 10.000 yıl öncesine kadar uzanmaktadır (Ozen & Dinleyici, 2015). Ancak bazı bakterilerin yararlı etkilerinin keşfi, geçen yüzyılın başında Pasteur Enstitüsü’nde çalışan Nobel Ödülü sahibi Rus Eli Metchnikoff’a atfedilmektedir. Metchnikoff, bağırsak mikroplarının gıdaya olan bağımlılığının, vücuttaki mikrobiyal florayı düzenlemek ve zararlı mikropları faydalı mikroplarla değiştirmek için kullanılabileceğini öne sürmüştür (Metchnikoff, 1907). Metchnikov’a göre, probiyotikler sağlamış oldukları katkılardan dolayı takdiri hak eden gizli bir mücevher olarak tanımlanmıştır. Grigorov, Cenevre Üniversitesi’nin mikrobiyoloji laboratuvarında Profesör Léon Massol’un gözetiminde çalışırken, Bulgar yoğurdu “mliako kisselo”da bir *Lactobacillus* türü tespit etmiştir. Bu konu hakkında kapsamlı bilgi veren çalışmayı saygın Fransız bilimsel dergisi “Étude sur une lait fermenté comestible”de yayınlamıştır. Grigorov’un çalışmaları probiyotiklerin, insan ve hayvan sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerinin keşfedilmesinin temelini atmıştır (Ozen & Dinleyici, 2015).

Hayvansal gıdalara yönelik artan küresel talep ışığında, üreticilerin hayvancılık verimliliğini artırması zorunlu hale gelmiştir. Bu, hayvanların

sağlığını ve refahını artırırken aynı zamanda güvenliklerini de sağlayan yem katkı maddelerinin akılcı kullanımıyla başarılı olmaktadır. Bununla birlikte, antimikrobiyal dirençli bakterilerin gelişimi ve yayılması, hayvan ve insan sağlığı için potansiyel bir risk oluşturması nedeniyle hayvan yemlerindeki antibiyotik büyüme destekleyicileri hakkında endişeleri artırmıştır. Bu endişeler sonucu Avrupa Birliği 2006 yılı itibarıyla hayvansal üretimde büyüme destekleyicileri olarak antimikrobiyal ilaçların ve iyonoforların kullanımını yasaklamıştır. Bu yasağa yanıt olarak hayvancılık endüstrisinde probiyotikler, prebiyotikler, simbiyotikler ve immünomodülatörler gibi hayvan sağlığını ve verimini iyileştirmeye yönelik alternatif yaklaşımlara ilgi giderek artmıştır (Markowiak & Ślizewska, 2018). Bu seçenekler arasında probiyotikler, besi hayvanı yetiştiricilerinin beklentilerini karşılama konusunda özellikle ümit verici olmuştur (Lambo vd., 2021; Ölmez vd., 2022).

Küresel probiyotik pazarı, hayvan yemlerinde büyüme teşvik eden antibiyotiklerin yasaklanması nedeniyle önemli bir büyüme yaşamıştır. Bu yasağın, probiyotiklerin hayvan yemlerinde uygulanması için bir fırsat yaratmıştır. Hayvan yemi pazarında probiyotiklerin, 2023'teki 4,6 milyar ABD Dolarından %9,1'lik bir büyüme oranı ile 2028 yılına kadar 7,1 milyar ABD Dolarına ulaşması öngörülmektedir (Research and Markets, 2001). Kanatlı yemi pazarındaki probiyotiklerin de %6'lık bir büyüme oranı ile 2020'de 85 milyon ABD dolarından 2027'ye kadar 130 milyon ABD dolarına ulaşacağı öngörülmektedir (GlobalMarketInsights, 2021). Endüstrileşme ve kümes hayvanlarına olan talebin artması, hayvan yemlerinde probiyotik kullanım talebini yükselten bir diğer faktördür. Probiyotikler yem verimliliğini ve yem alımını artırmaya yardımcı olarak yemden yararlanma oranlarının iyileşmesine, canlı ağırlığın artmasına ve ölüm oranlarının azalmasına katkı sağlamaktadır (Şahin vd., 2008; Ölmez vd., 2022). Ek olarak, lif açısından zengin kuru formdaki probiyotikler besin madde kullanımını iyileştirerek daha iyi yem verimliliğine ve geniş getiren hayvanlar için potansiyel olarak yem maliyetlerinin azalmasına yol açabileceği düşünülmektedir (Niwińska vd., 2018). Probiyotik pazarının büyümesini sürdüreceği tahmin edildiğinden, üreticiler daha yenilikçi ürünler geliştirmek için rekabet halindedir (Research and Markets, 2001).

3. Probiyotiklerin Sınıflandırılması

İnsan ve hayvan sağlığı üzerinde yararlı etkiler sağlayan bir dizi mikroorganizmayı içeren probiyotiklerin sınıflandırılması, bunların anlaşılması ve kullanılması açısından kritik olan birkaç temel kriteri içermektedir. Bu kriterler, probiyotiklerin ayırt edilmesi, sınıflandırılması, etki özellikleri ve potansiyel

kullanımları hakkında temel bilgileri sağlaması açısından çok önemlidir. Probiyotik olarak kullanılan çeşitli mikroorganizmalar aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir (FAO, 2016).

3.1. Bakteriyel ve Bakteriyel Olmayan Probiyotikler

Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar; *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus* ve *Enterococcus* gibi spesifik maya ve mantar türleri dışında olan bakterilerdir. Maya ve mantarlar arasında *Aspergillus oryzae*, *Candida pintolopesii*, *Saccharomyces bouurlardii* ve *Saccharomyces cerevisiae* türleri bulunmaktadır (FAO, 2016).

3.2. Spor Oluşturan ve Spor Oluşturmayan Probiyotikler

Probiyotiklerin spor oluşturan veya spor oluşturmayan olarak sınıflandırılması, onların hayatta kalmalarını ve canlılıklarını artırabilecek koruyucu sporlar üretme yeteneklerine dayanmaktadır. *Bacillus subtilis* ve *Bacillus amyloliquefaciens* gibi spor oluşturan bakteriler, spor oluşturmayan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerine göre yaygın olarak kullanılmaktadır (FAO, 2016).

3.3. Çoklu ve Tekli Tür Probiyotikler

Çoklu tür probiyotikler, çeşitli bakteri suşlarının veya türlerinin karışımını içeren bir probiyotik türüdür. Bu çoklu tür probiyotiklere örnek olarak; *Bacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Saccharomyces* ve *Streptococcus'un* karışımı verilebilir. Öte yandan, tek tür probiyotikler yalnızca belirli bir bakteri türü içerir. Tek tür probiyotiklere ise *Saccharomyces cerevisia* ve *Saccharomyces bouurlardii* örnek olarak verilebilir (FAO, 2016).

3.4. Alloktan ve Otokton Probiyotikler

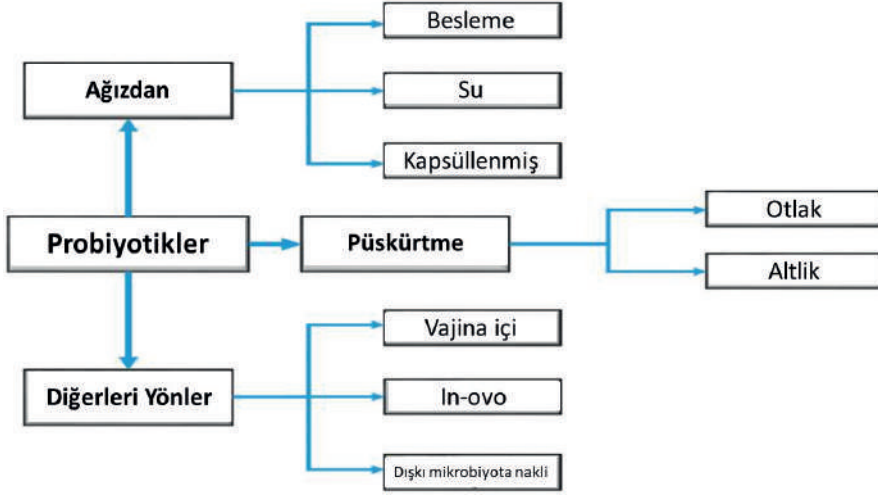
Alloktan probiyotikler (ör: mayalar), konakçının doğal bağırsak ortamında bulunmamasına karşı organizmanın sağlığını olumlu yönde etkileyen mikroorganizmalardır. Otokton probiyotikler (*Lactobacillus* ve *Bifidobacterium*) ise normal bağırsak florasında olmasının yanı sıra sağlığı iyileştirici etkileri için kullanılırlar (FAO, 2016).

4. Probiyotik Formları ve Uygulama Yolları

Hayvan beslemede kullanılan probiyotikler piyasada toz ve sıvı formlarda değerlendirilmektedir. Toz formdaki probiyotikler, “spray-drying” yöntemiyle kurularak hazırlanır. Toz formdaki probiyotikler maliyet, daha uzun raf ömrü ve uygun ambalajlama gibi faktörlerden dolayı daha fazla

pazar payına sahiptir. Bununla birlikte, sıvı probiyotikler, gelişmiş probiyotik türü, canlılığı ve yemin yapısı gibi faktörler nedeniyle günümüzde artan bir ilgi ile karşı karşıyadır.

Probiyotiklerin hayvanlara uygulanmasında, etkili bir şekilde kullanım sağlamak için genellikle birden fazla yol kullanılmaktadır. Bu yollar arasında yem veya içme suyuyla ağızdan alım, püskürtme ve doğrudan besleme uygulamaları bulunmaktadır. Probiyotik uygulamalarının en yaygın uygulama yolunun oral yol olduğu belirlenmiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Probiyotiklerin çiftlik hayvanlarına uygulanmasına yönelik standart yöntemlerin bir özeti (Lambo vd., 2021).

5. Hayvansal Üretimde Probiyotik Kullanımına İlişkin Zorluklar, Güvenlik ve Düzenlemeler

Kümes hayvanlarının beslenmesi için probiyotik formülasyonu yapan araştırmacıların karşılaştığı zorluklardan biri, ürünlerinde istenilen stabilite seviyesini yakalayamamaktır. Ayrıca probiyotiklerin üretimi ve pazarlanmasında yaşanan standardizasyon sorunları, pazarın büyümesini bir derece kısıtlayabilmektedir. Teknolojik sınırlamalar, etkili izleme sistemlerinin bulunmaması, diğer yem katkı maddelerinin yüksek popülaritesi, yeni probiyotik türlerinin geliştirilmesiyle ilgili yüksek maliyetler ve karmaşık test yöntemleri hayvan yemi olarak kullanılan probiyotiklerin pazar payının büyümesini engellemektedir. Temel kısıtlamalardan ve zorluklardan biri, hayvan yemine ilave edilen probiyotiklere yönelik standartlaştırılmış

uluslararası kalite ve güvenlik düzenlemelerinin bulunmamasıdır (Research and Markets, 2001).

Probiyotiklerin etkinliği göz önüne alındığında, onların güvenliğinin sağlanması büyük önem taşımaktadır. Bu, belirli suşlarla ilişkili potansiyel risklerin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini gerektirir. Çoğu probiyotik türü, uzun kullanım geçmişleri ve genel olarak zararlı etkileri görülmediği için güvenli ürünler olarak kabul edilmiştir. Ancak probiyotikler virülans faktörleri, antimikrobiyal direnç, hemolitik potansiyel ve toksik biyokimyasal üretimi gibi istenmeyen özelliklere sahip olabilir (Lee vd., 2017). Ayrıca hayvan yemlerinde kullanılan probiyotiklerin insan besin zincirine bulaşma ihtimali de göz ardı edilmemelidir. Yemdeki probiyotiklerden kaynaklanan kontaminasyon nedeniyle insan gıdasına yönelik risk hakkında sınırlı bilgi olmasına rağmen (FAO, 2016), bu konu probiyotiklerle ilgili ele alınması gereken önemli bir endişedir (Alayande vd., 2020). Bu nedenle, Dünya Sağlık Örgütü, FAO ve Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından yayınlanan kılavuzların ışığında, probiyotik suşlarının hem güvenlik hem de etkinliklerinin yanında teknolojik kullanımlarıyla ilgili standartları da karşılaması gerekmektedir (Şekil 2).

GÜVENLİK
<ul style="list-style-type: none"> • İnsan veya hayvan kökenli. • Sağlıklı bireylerin gastrointestinal sisteminden izole edilmiştir. • Güvenli kullanım tarihi. • Kesin tanımlama (fenotip ve genotip özellikleri). • Enfektif hastalık ile bir ilişki hakkında veri bulunmaması. • Safra asidi tuzların parçalamaya yeteneğinin olmaması. • Hiçbir yan etki yoktur. • Stabil olmayan elementlerde lokalize olan antibiyotik direncinden sorumlu genlerin yokluğu.
İŞLEVSELLİK
<ul style="list-style-type: none"> • Bağırsak ekosisteminde yaşayan mikrobiyota ile ilgili rekabet gücü. • Metabolik aktivitede hayatta kalma ve sürdürme ve hedef bölgede büyüme yeteneği. • Safra tuzlarına ve enzimlere karşı direnç. • Midede düşük pH'a karşı direnç. • Bağırsak ekosisteminde yaşayan mikrobiyal türlerle ilgili rekabet gücü (yakından ilişkili olanlar türler). • Patojenlere karşı antagonistik aktivite (örneğin <i>H.pylori</i>, <i>Salmonella sp.</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Clostridium difficile</i>). • Endojenik bağırsak mikrobiyotasının ürettiği bakteriyosinlere ve asitlere karşı direnç. • Konakçı organizma içindeki bazı belirli bölgeleri kolonileştirme yeteneği ve uygun gastrointestinal sistem.
TEKNOLOJİK KULLANIM
<ul style="list-style-type: none"> • Yüksek biyokütle miktarlarının kolay üretimi ve kültürlerin yüksek üretkenliği. • Bir sabitleme işlemi sırasında probiyotik bakterilerin istenen özelliklerinin canlılığı ve stabilitesi, probiyotik ürünlerin hazırlanması ve dağıtım. • Bitmiş ürünlere yüksek depolama (aerobik ve mikro aerofilik koşullarda). • Bitmiş ürünlerin istenen duyuşal özelliklerinin garantisini (gıda endüstrisi durumunda). • Genetik stabilite. • Bakteriyofajlara karşı direnç.

Şekil 2. Tipik bir probiyotik için oluşturulmuş güvenlik değerlendirme protokollerinin özeti (EFSA, 2005; FAO, 2002; Markowiak & Śliżewska, 2018).

KAYNAKLAR

- Alayande, K. A., Aiyegoro, O. A., & Ateba, C. N. (2020). Probiotics in animal husbandry: Applicability and associated risk factors. *Sustainability*, *12*(3), 1087. <https://doi.org/10.3390/su12031087>
- EFSA. (2005). Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a generic approach to the safety assessment by EFSA of microorganisms used in food/feed and the production of food/feed additives. *EFSA Journal*, *3*(6), 226. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.5966>
- FAO. (2002). *Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food*. Joint FAO/WHO Working Group Report on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food. Ontario, Canada.
- FAO. (2016). Probiotics in animal nutrition – Production, impact and regulation by Yadav S. Bajagai, Athol V. Klieve, Peter J. Dart and Wayne L. Bryden. Editor Harinder P.S. Makkar. FAO Animal Production and Health Paper No. 179. Rome.
- Fuller, R. (1989). Probiotics in man and animals. *The Journal of applied bacteriology*, *66*(5), 365-378.
- Global Market Insights. (2021). *Poultry Probiotic Ingredients Market Size By Product (Lactobacilli, Bifidobacterium, Streptococcus, Bacillus), By Application (Broilers, Layers, Turkeys, Breeders, Chicks & Poults) Industry Analysis Report, Application Development & Forecast, 2021 - 2027*. G. M. I. Inc. <https://www.gminsights.com/industry-analysis/poultry-probiotics-market>
- Lambo, M. T., Chang, X., & Liu, D. (2021). The recent trend in the use of multistrain probiotics in livestock production: an overview. *Animals*, *11*(10), 2805. <https://doi.org/10.3390/ani11102805>
- Lee, S., Lee, J., Jin, Y.-I., Jeong, J.-C., Chang, Y. H., Lee, Y., Jeong, Y., & Kim, M. (2017). Probiotic characteristics of Bacillus strains isolated from Korean traditional soy sauce. *LWT-Food Science and Technology*, *79*, 518-524. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.08.040>
- Lilly, D. M., & Stillwell, R. H. (1965). Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, *147*(3659), 747-748. <https://doi.org/10.1126/science.147.3659.747>
- Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2018). The role of probiotics, prebiotics and synbiotics in animal nutrition. *Gut pathogens*, *10*(1), 1-20. <https://doi.org/10.1186/s13099-018-0250-0>
- Niwińska, B., Furgal-Dzierżuk, I., & Wiczorek, J. (2018). Probiotics in farm animal nutrition. *Wiadomości Zootechniczne, R. LVI, 4*, 102-111.
- Ölmez, M., Kara, K., Özlem, K., Ögün, M., Tarkan, Ş., & İdil, Ş. (2022). Chia tohumu ve probiyotik/enzim ilavesinin ayrı ve kombine olarak tuj koyunları rasyonlarında kullanımının performans, rumen ve bazı kan parametre-

- leri üzerine etkisi. *Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 5(3), 1201-1215. <https://doi.org/10.47495/okufbed.1071925>
- Ölmez, M., Şahin, T., Karadağoğlu, Ö., Metin, Ö., Yörük, M. A., & Dalğa, S. (2022). Effect of Probiotic Mixture Supplementation to Drinking Water on the Growth Performance, Carcass Parameters and Serum Biochemical Parameters in Native Turkish Geese. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28(1), 131-138. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2021.26633>
- Ozen, M., & Dinleyici, E. (2015). The history of probiotics: the untold story. *Beneficial microbes*, 6(2), 159-165. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0103>
- Parker, R. B. (1974). Probiotics, the other half of the antibiotic story. *Animal Nutrition Health*, 29, 4-8.
- Research and Markets. (2001). *Probiotics in Animal Feed Market (5406492)*. (Probiotics in Animal Feed Market by Livestock (Poultry, Swine, Ruminants, Aquaculture, Pets), Source (Bacteria, Yeast, Fungi), Form (Dry, Liquid), Function (Qualitative) (Nutrition, Gut Health, Immunity, Productivity) & Region - Global Forecast to 2028, Issue. R. a. Markets. https://www.researchandmarkets.com/reports/5406492/probiotics-in-animal-feed-market-by-livestock?utm_code=snqppg
- Sahin, T., Kaya, I., Unal, Y., & Elmali, D. A. (2008). Dietary supplementation of probiotic and prebiotic combination (Combiotics) on performance, carcass quality and blood parameters in growing quails. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 7(11), 1370-1373.
- Vergin, F. V. (1954). Anti-und probiotika. *Hippokrates*, 25(4), 16-119.

Probiyotiklerde Gen Mühendisliği ve Biyoteknolojik Uygulamalar

Özge Şebnem Çıldır¹

Özet

Probiyotikler gerek insan gerekse hayvan sağlığı ve beslenmesinde önemli fonksiyonlara sahiptir. Probiyotik bakteri, maya ve mantarlar mikrobiyotanın oldukça önemli elemanlarıdır. Patojenlerin baskılanması, sindirimin kolaylaştırılması, immun sistemin güçlendirilmesi ve daha birçok fonksiyonu bulunan bu mikroorganizmalar yaşamın ayrılmaz bir parçasıdır. Evciltme ile birlikte hayatımıza giren geleneksel biyoteknoloji, DNA'nın keşfedilmesinden sonra modern biyoteknoloji halini almış ve gelişen teknolojiye paralel olarak devrim niteliğindeki tekniklerle donanmıştır. Gen mühendisliği ile canlılar arası DNA transferleri, gen eklenmesi, çıkartılması, gen konversiyonu mümkün hale gelmiştir. İndüklenen mutasyonlar, rekombinant DNA teknolojisi, homolog rekombinasyon ve CRISPR/Cas gibi yöntemler bu amaçla kullanılmaktadır. Birçok organizmada olduğu gibi probiyotiklerde de gen mühendisliği uygulamaları ile manipülasyonlar gerçekleştirilmektedir. Biyoteknolojik yaklaşımlarla probiyotiklerin etkinliklerini artırmak, probiyotik olmayan mikroorganizmalara probiyotik özellik kazandırmak, ürün elde etmek, farmasötik veya aşuların taşınabilmesi için araç geliştirmek, probiyotikleri belirli hastalık veya patojenlerle mücadele için manipüle etmek ve kişiselleştirilmiş tıp yaklaşımına uygun probiyotikler tasarlamak hedeflenmektedir. Bu bölümde biyoteknoloji ve probiyotiklere ilişkin genel bilgiler verilmesinin ardından, probiyotiklerin manipülasyonunda hali hazırda kullanılmakta olan biyoteknolojik yöntemlere değinilecektir.

1. Giriş

Biyoteknoloji; mal ve hizmet sağlamak amacıyla malzemelerin biyolojik ajanlar tarafından işlenmesinde bilimsel ve mühendislik ilkelerinin uygulanmasıdır (Glick & Patten, 2022). Evciltme (MÖ 8000) ile birlikte

1 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, TR-36100, Kars, Türkiye, oscildir@kafkas.edu.tr, 0000-0001-7070-4212

insan hayatına giren geleneksel biyoteknoloji, fermente ürünlerin üretimi, bitkilerin ıslahı, hastalıkla mücadele gibi çeşitli alanlarda kullanılmış; 1953 yılında DNA'nın yapısının keşfedilmesi ve 1970'li yıllardan itibaren ise gen manipülasyonuna ilişkin tekniklerin geliştirilmesi sonrasında ise moleküler yöntemlerin kullanıldığı modern biyoteknoloji halini almıştır (Glick & Patten, 2022; Nicholl, 2008). Biyoteknolojinin temellerini mikrobiyoloji, genetik, biyokimya, immünoloji, hücre biyolojisi ve kimya mühendisliği alanları oluşturmaktadır. İlgili her bir alanda meydana gelen ilerlemeler biyoteknolojik yöntemlerin geliştirilmesindeki bilgi birikimini artırmış, genlere ilişkin bilgilerin eldesi ve genetik manipülasyon mümkün hale gelmiştir. Bu sayede, canlı organizmaları kullanarak faydalı mal ve hizmetler üretmek amacıyla genlerin manipülasyonu ile ilgilenen disiplin olan moleküler biyoteknoloji ortaya çıkmıştır (Glick & Patten, 2022). Bilimsel, medikal veya endüstriyel amaçlarla kullanılan genetik mühendisliği birbiri ile ilişkili ya da birbirinden tamamen farklı organizmalar arasında genetik materyalin değişimi ve yeniden düzenlenmesi ile ilgili tekniklerin toplamı olarak tanımlanmaktadır (Akçelik, 2007). Bu alan, gen manipülasyonu, gen klonlama, rekombinant DNA teknolojisi ve genetik modifikasyon gibi çeşitli teknolojileri kapsamaktadır (Nicholl, 2008). Genetik mühendisliği, tarım ve hayvancılık; ilaç ve sağlık sektörü; gıda ve diğer sanayi alanları ile enerji ve askeri alanlar gibi çok çeşitli alanlarda uygulama imkanlarına sahiptir (Erbaş, 2008).

Organizmalar trilyonlarca mikroorganizma ile kaplıdır. Her bir organizma kendi konakçı ilişkili mikrobiyotası ile etkileşim halindedir (Josephs-Spaulding vd., 2016). Mikrobiyota; canlının vücudunda bulunan bakteri, virus, mantar ve arkeleri kapsamaktadır. Bu mikroorganizmalar gastrointestinal, deri, solunum, ürogenital sistemlere ait hayati organlarda bulunabilmektedir. Diyet, antibiyotik kullanımı, stres gibi faktörler mikrobiyota kompozisyonunu bozabilmektedir (Küllük & Dalğın, 2021). Probiyotikler, konakçının sindirim sistemi florasında yaşayan, floranın dengesini konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyecek şekilde düzenleyen mikroorganizmalardır (Gülmez & Güven, 2002). Sindirim sistemi florasında probiyotik olarak adlandırılan bakteri, mantar ve mayalar hem insan hem de hayvanların sağlıklı bir yaşam sürdürmesinde oldukça önemlidir. Probiyotikler sayesinde gastrointestinal sistemde patojenlerin aktiviteleri engellenir, gıdaların sindirilebilirliğinde artış görülür, bağışıklık sistemi kuvvetlenir ve kan kolesterol seviyesinde düşüş gözlenir. Probiyotiklerin etki mekanizmalarını genel kapsamda incelediğimizde farklı etki mekanizmaları ile karşılaşmaktayız. Bu etkiler arasında sindirimi iyileştirmek için besin maddelerinin metabolize edilmesi, doğrudan ve dolaylı patojenlere

antagonist etkiler göstermek, bariyer fonksiyonu geliştirmek, mikrobiyomu düzenlemek, sinir sistemine iletilen sinyalleri değiştirmek ve bağışıklık sistemini düzenlemek bulunmaktadır (Suez vd., 2019). Probiyotikler patojenler üzerine antagonist etki göstererek patojenlerin sayısında düşüşe neden olmaktadır. Yarışmalı olarak bağırsak duvarına yapışmaları ise patojenlerin bağırsak epiteline tutunmalarını engellemektedir. Patojenlerin üremesi için gerekli besin maddelerinin probiyotikler tarafından tüketilmesi patojenlerin etkinliğini azaltan bir diğer mekanizmadır. Patojenler üzerindeki etkilerinin haricinde bağırsaklardaki enzim aktivitesinin artışı sağlayan probiyotikler aynı zamanda bazı toksinlerin emilimi üzerinde negatif bir etkiye sahiptir. Bağışıklık sistemi üzerinde ise sindirim sistemi hastalıkları başta olmak üzere karaciğer, ürogenital sistem hastalıkları, immün sistemin düzenlenmesi, alerji, kanser, kolesterol düzeyinin regülasyonu ile ilgili olumlu etkileri söz konusudur. Antibiyotik kullanımı nedeniyle gelişen diyare vakalarında probiyotik kullanımının olumlu etkileri bildirilmiştir. Ülseratif kolit, Crohn hastalığı, spastik kolon-irritabl bağırsak sendromu gibi yangısal bağırsak hastalıklarında semptomların hafifletilmesinde probiyotiklerden yararlanılmaktadır. Karaciğer fonksiyonlarının bozulmasının sonucunda meydana gelen hepatik ensefalopati olgularında probiyotik kullanımının ensefalopatinin kontrol altına alınmasında yardımcı olduğu bildirilmiştir (Koçak vd., 2016; Sezen, 2013; M. K. Yadav vd., 2022). Yine probiyotiklerin anti-mutajenik ve anti-karsinojenik etkilerinin yanı sıra B grubu vitaminlerin sentezinde de rol oynadığı bilinmektedir (Koçak vd., 2016).

Çiftlik hayvanlarında mikrobiyotanın verim özellikleri, yemden yararlanma oranı ve süt yağı gibi karakterlerde etkili olduğu bildirilmektedir (Küllük & Dalğın, 2021). Evcil hayvanlarda probiyotikler hayvan sağlığını koruyucu ve verim artırıcı olarak kullanılmasının yanı sıra yem teknolojisine de uygulanmaktadır (Karademir & Karademir, 2003). Ruminantlarda özellikle neonatal buzağılarda meydana gelen ishal vakalarına karşı bağırsak mikrobiyotasının bir bölümünü oluşturan probiyotiklerin olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (Kocaoğlu Güçlü & Kara, 2009). Hayvan sağlığının yanı sıra, ruminant beslemede probiyotiklerin yem katkı maddesi olarak kullanımı ile rumen mikrobiyotasının düzenlenmesi ve bu sayede verimliliğin artırılmasına yönelik çalışmalar mevcuttur (Kocaoğlu Güçlü & Kara, 2009; Öztürk, 2008). Yem katkı maddesi olarak kullanılan probiyotik mayaların ruminantlarda yem tüketimi, süt üretimi, canlı ağırlık artışı gibi verimle ilişkili özelliklerinde artışın yanı sıra; yemlerin sindirilebilirlik düzeyi, selüloolitik ve anaerobik bakterilerin sayısı ve rumen pH'sında artışa yol açtığı ve rumen uçucu yağ asitleri miktar ve oranlarını olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (Öztürk, 2008). Pet hayvanlarında ise özellikle köpeklerin yüzyıllardır

birlikte yaşadıkları insanlarla yalnızca aynı çevreyi değil, aynı zamanda mikrobiyotalarını da paylaşmaları söz konusudur. Evcil hayvan varlığının insanlarda mikrobiyota gelişiminde büyük bir rolü olduğu ve çeşitli alerjik hastalıkların görülme oranlarını azalttığı kanıtlanmıştır. Evcil hayvanlarda probiyotikler bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde, stresle başa çıkma durumlarında, bağırsaklardaki patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlardan korunma, büyüme ve gelişmeyi artırıcı etki, alerjilerin kontrolü ve obezite ile mücadele gibi çeşitli amaçlarla kullanılabilir (Küllük & Dalğın, 2021).

Biyoteknoloji terimine geri dönüş yaptığımızda, başlı başına biyoteknolojik ürün kapsamına girmesi ve biyoteknolojik ürün eldesinde kullanılmasının yanı sıra (Karademir & Karademir, 2003), probiyotikleri genetik mühendisliği uygulamalarının odağında görmekteyiz. Bu uygulamalar probiyotiklerin fonksiyonlarını güçlendirmek, fermantasyon ve uzun raf ömrü sağlamak amacıyla probiyotiklerin dayanıklılığını artırmak ve sağlığı desteklemek için probiyotik olmayan suşlardan gen mühendisliği ile terapötik moleküller üretmek amacıyla yapılmaktadır (Desmond vd., 2006). Probiyotikler geleneksel veya genetik mühendisliği aracılığıyla modifiye edildiğinde, biyomühendislik ürünü probiyotikler olarak adlandırılır. Biyomühendislik ürünü mikroorganizmalar, besinlerden yararlanmayı artırmak, enterik metan üretimini azaltmak, patojenlere ve enfeksiyöz ajanlara karşı savunmayı güçlendirmek amacıyla tasarlanmaktadır. Rekombinant DNA teknolojisi ile geliştirilen terapötikler ve nutrasötikler insan hastalıklarının tedavisinde immünomodülatör, metabolik veya normal bağırsak mikrobiyotasının bozulması gibi durumlarda kullanılabilirler. Akut ishal, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, nekrotizan enterokolit (NEC), yangısal bağırsak hastalıkları, antibiyotiğe bağlı ishal (AAD) kistik fibrozis gibi hastalıklarda genetiği değiştirilmiş probiyotiklerin kullanılabilmesi söz konusudur (Yadav ve Shukla, 2019). Klonlama, kromozomal mutasyonlar, genom düzenleme gibi genetik mühendisliği uygulamaları probiyotiklerde kullanılmaktadır (Desmond vd., 2006). Rekombinant DNA teknolojisi, uyarılmış mutasyonlar ve homolog rekombinasyon gibi tekniklerin yanı sıra, probiyotiklerde de genom düzenleme tekniklerinden CRISPR-Cas sistemi kullanımı gittikçe yaygınlaşmaya başlamıştır. Çok suşlu bileşimlerin oluşturulması, probiyotikleri kullanırken hastanın mikrobiyomuna özel kişiselleştirilmiş probiyotikler tasarlanması ve modifiye probiyotiklerin oluşturulması bu sayede mümkün olabilmektedir. Gen mühendisliği uygulamaları, probiyotiklerin etkinliğini ve terapötik ajanların dağıtımında kullanılacak sistemleri geliştirmek; teşhis aracı kullanımının önünü açmak, spesifik özellikleri geliştirmek ve antimikrobiyal etkiyi artırmak gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Gen mühendisliği ile probiyotiklere yabancı

DNA'lar eklenebilir ve probiyotiklerin genomları modifiye edilebilir (Khablenko vd., 2022).

2. Rekombinant DNA Teknolojisi ve Transformasyon

Rekombinant DNA teknolojisi ve genetik mühendisliğinin altyapısını gen klonlama tekniği oluşturmaktadır. Modern biyoteknoloji alanındaki tekniklerin gelişimi ile organizmalara ait genlerin manipülasyonu mümkün hale gelmiştir. Gen klonlaması, ilgilenilen gen veya gen bölgesinin bir vektöre aktarılarak konak hücrede çoğaltılması işlemidir. Şekil 1'de şematik olarak görülebilen klonlama işlem basamakları temelde şu şekilde özetlenebilir:

- Çoğaltılmak veya aktarılmak istenen hedef gen veya gen bölgesi (klonlanacak gen) restriksiyon endonükleaz enzimleri ile kesilerek elde edilir.
- Klonlanacak geni içeren DNA dizisi restriksiyon endonükleazlar ve ligaz enzimleri aracılığıyla vektör adı verilen bir DNA molekülüne entegre edilir.
- İlgili gen bölgesini taşıyan vektör konak hücreye aktarılır (transformasyon).
- Konak hücre besiyerine ekilerek çoğaltılır; konak hücre ile birlikte vektöre entegre olan hedef DNA dizisi de çoğaltılmış olur (Brown, 2013a).

Gen klonlaması ile birlikte gelişen rekombinant DNA teknolojisi sayesinde rekombinant protein üretimi, rekombinant farmasötik üretimi, rekombinant aşılarda gen tedavisi, gen ekleme ve çıkarma yöntemleri ile gerçekleştirilen genetik olarak modifiye edilmiş veya genetiği değiştirilmiş organizmaların (GMO/GDO) eldesi gibi birçok uygulama alanı ortaya çıkmıştır.

Bakterilerin çoğu buldukları ortamdan DNA moleküllerini alabilme yeteneğine sahiptir. Bakteri türleri ve suşları arasında bu yetenek değişiklik göstermektedir (Brown, 2013b). 1928'de Griffith'in farelerde zatürre üzerine yapmış olduğu deney transformasyon prensibinin varlığını gösteren araştırma olarak kayda geçmiştir. Deney kapsamında patojen ve patojen olmayan *Streptococcus pneumoniae* suşları ile çalışan Griffith farelere canlı ve ısı ile öldürülen patojenik ve patojenik olmayan suşları enjekte etmiştir. Patojenik olmayan canlı suş ve ısı ile öldürülmüş patojenik suşun birlikte verildiği farelerin hastalandığı tespit edilmiş; patojenik olmayan suşun patojenik suşa dönüşümü transformasyon olarak adlandırılmıştır (Griffith, 1928). Bakterilerin ortamdan DNA moleküllerini alabilme yeteneği olarak tanımlanabilen transformasyon prensibine dayanan çalışmada transformasyona neden olan faktörün DNA olduğu kanıtlanmıştır (Avery vd., 1944). Bu deney aynı zamanda kalıtım materyalinin DNA olduğunu göstermiş ve genetik alanında önemli gelişmeleri de beraberinde getirmiştir.

1. Rekombinant DNA molekülünün oluşturulması**2. Konak hücreye aktarım****3. Rekombinant DNA molekülünün çoğalması****4. Konak hücrenin bölünmesi**

Şekil 1. Gen klonlama basamakları (Brown, 2013a'dan esinlenerek hazırlanmıştır).

Transformasyon, serbest DNA'nın alınması yoluyla başka bir kaynaktan DNA getirilerek bir hücrenin genotipinin değiştirilmesini içerir (Desmond vd., 2006). Transformasyon bakterilerin ortamdan aldıkları DNA'lar sayesinde hayatta kalma ihtimallerini artıran veya farklı özellikler kazanmalarını sağlayabilen bir mekanizmadır. Bakteri içine alınan DNA'lar

genellikle yıkımlanır, ancak plazmit gibi moleküller parçalanmadan konakçı ile birlikte replike olabilmektedir (Brown, 2013b). *Bacillus* ve *Streptococcus* cinsi bakterilerin kolay bir şekilde transformasyon geçirebildikleri bilinmektedir. Konak hücreler fiziksel veya kimyasal birtakım işlemlerle kompetan (transformasyon kabiliyeti geliştirilmiş) hücre haline getirilerek serbest DNA'nın hücre içine alımı sağlanabildiği gibi (Brown, 2013b), elektrik akımı ve tampon çözeltiler kullanılarak gerçekleştirilen elektroporasyon yöntemi ile de bakterilerin transformasyonu gerçekleştirilebilmektedir (Desmond vd., 2006). Plazmit yerine faj vektörü kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda bakteriler faj vektörüne sahip bakteriyofajlar ile enfekte edilerek (transfeksiyon) de rekombinant hücreler meydana getirilebilmektedir (Brown, 2013b). Probiyotiklerde transformasyon bakterilerin kontrollü bir şekilde iyileştirilmesi ve önemli ticari özelliklerin genetik bağlantısının araştırılması için kullanılmaktadır (Desmond vd., 2006). Bakteri olmayan probiyotiklerde ise dış kaynaktan konak hücreye DNA dizisi eklemeye farklı yöntemler söz konusudur. Bir maya olan *Saccharomyces cerevisia*'da lityum klorit ve lityum asetat ile muamele kullanılan yöntemlerden biridir. Bunun haricinde maya ve mantarlarda hücre duvarının uzaklaştırılması ile protoplast oluşturularak DNA girişi elektroporasyonla sağlanabilir. Bu prosedürün ardından hücre duvarı kendiliğinden oluşabilmektedir. Mikroenjeksiyon veya DNA ile sarılmış altın ya da tungsten mikroprojektiler ile hücrelerin bombardımana tabi tutulması da DNA aktarımında kullanılan yöntemlerdendir, ancak bu yöntemler probiyotiklerde değil, daha çok yüksek organizmalarda kullanılmaktadır (Brown, 2013b).

Transformasyonun başarısının saptanmasında belirteçler kullanılmaktadır. Diğer bakterilerde seçim için antibiyotik direncine ilişkin belirteçler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, probiyotikler gıda maddeleri olarak kabul edilmektedir ve antibiyotik direnç genlerine sahip mikroorganizmaların florada bulunması risk teşkil edeceğinden, belirteç olarak kesinlikle aktarılabılır antibiyotik belirteçleri kullanılmaz. Bunun yerine, şeker kullanımına dayalı belirteçler, oksotrofik belirteçler ve direnç/bağıışıklık kazandıran belirteçler kullanılmaktadır (Desmond vd., 2006).

3. Uyarılmış Mutasyonlar

Bu teknikte radyasyon veya kimyasal mutajenler kullanılarak hedef organizmanın DNA dizisinde mutasyon oluşumu tetiklenir. Kontrolsüz olan bu sistem, en eski tekniklerden biri olmakla birlikte; istenmeyen mutasyonların meydana gelmesine zemin hazırlayabileceği için kullanılmamakta ve kullanımı önerilmemektedir (Khablenko vd., 2022).

4. Homolog Rekombinasyon

Homolog rekombinasyon, gen eklenmesi, silinmesi ve değiştirilmesi amacıyla kullanılan genom düzenleme tekniklerinden ilkidir. Bu teknik tek zincirli (ssDNA) veya çift zincirli DNA'da (dsDNA) gerçekleştirilebilmektedir. dsDNA'da tekniğin uygulanabilmesi için bakteriyofaj tarafından kodlanan λ -Red $\alpha\beta\gamma$ ve RecET gereklidir. Red α /RecE ekzojen dsDNA'yı 5' \rightarrow 3' ekzonükleaz aktivitesiyle ssDNA haline getirmektedir. Boşta kalan ssDNA'nın 3' ucu konakçı genomuna invaze olur. İplikçik invazyonu ve değişimi Red β /RecT aracılığıyla gerçekleştirilir. Red γ ekzojen DNA'nın nükleazlar tarafından parçalanmasına engel olur. İplikçik invazyonu sonrasında Red β /RecT komplementer zincirin tamamlanmasını sağlar ve gen dönüşümü gerçekleştirilir.

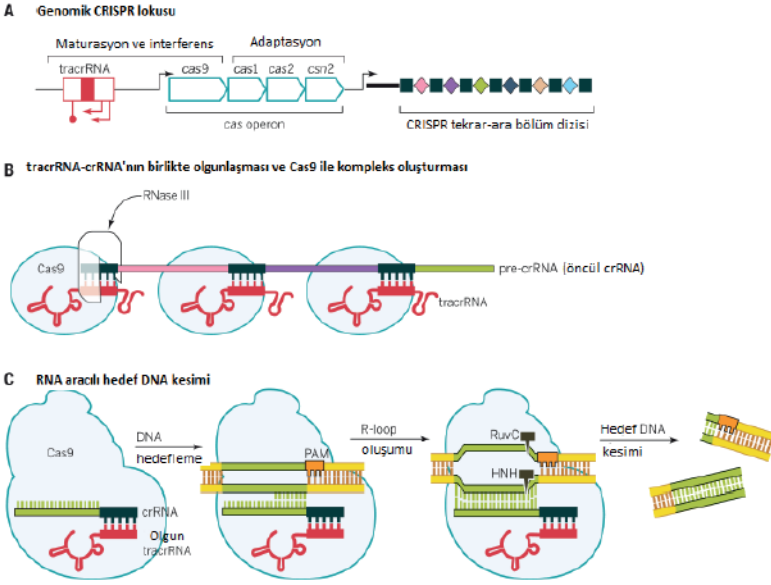
SsDNA ile gerçekleştirilen homolog rekombinasyon işleminde ise Red β /RecT ifadeleri gereklidir. SsDNA bu proteinler aracılığıyla homolog dizilere yönlendirilerek gen dönüşümü sağlanmaktadır (Wu vd., 2021).

5. CRISPR/Cas Sistemi

1987 yılında Ishino ve arkadaşları tarafından keşfedilen kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar (CRISPR) ve CRISPR ile ilişkili endonükleazlar (Cas) olarak bilinen CRISPR/Cas sistemi, virüs ve plazmitlere karşı bakteri ve arkelerde doğal olarak bulunan bir bağışıklık sistemidir. 2012 yılında sistem Jinek ve arkadaşları tarafından yeniden yapılandırılmış (Doudna & Charpentier, 2014) ve genom düzenleme amacıyla evcil hayvanlar da dahil olmak üzere birçok organizmada denemeleri yapılmıştır (Çıldır & Özmen, 2018).

Sistem Cas9 endonükleaz, trans-aktive edici bir CRISPR RNA (tracrRNA) ve kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar arasına yerleştirilmiş ara (spacer) dizilerden oluşan bir öncül crRNA dizisinden oluşur. Öncül crRNA, olgun crRNA'yı oluşturmak için tekrar dizileri içinde işlenir ve ardından tracrRNA ile dubleks oluşturur. Oluşan bu çift zincirli yapı Cas9 ile etkileşime girer, mevcut DNA'da üç nükleotitten oluşan bir protospasere komşu motif (PAM) arar ve proksimal kromozomal tamamlayıcı dizilere (protospaser) bağlanarak kromozomda çift zincir kırığı yaratır. DNA'da meydana gelen çift zincir kırıklarının tamiri için homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) veya homolog rekombinasyon (HR) mekanizmaları devreye girer ve bu sayede de istenen mutasyonlar üretilebilir. Teknik genom düzenleme amacıyla kullanıldığında crRNA ve tracrRNA dizileri yerini her iki diziyi de kapsayan bir rehber RNA (grRNA)

molekülüne bırakmıştır (Doudna & Charpentier, 2014). Sistemin çalışma prensibi Şekil 2’de görülmektedir.



Şekil 2. Tip II CRISPR/Cas sistemi biyolojisi, Türkçeleştirilmiş (Doudna & Charpentier, 2014)

S. pyogenes'in tip II-A sistemi örnek olarak gösterilmiştir. (A) tracrRNA ve CRISPR dizisi ile cas geni operonu. (B) Antiviral savunma yolu Cas9 ile ribonükleaz III tarafından birlikte işlenmiş; düzenilmiş ve R-loop formasyonu almış tracrRNA-crRNA çiftlerinin birlikte çalışmasını ve DNA kesimini hedeflemesini içerir. (C) tracrRNA-crRNA çifti ile doğal DNA kesiminin ayrıntıları.

Eskiden yalnızca DNA dizisi üzerinde gerçekleştirilen çift zincir kırıkları söz konusuysen, sonraki yıllarda CRISPR/Cas sistemlerinde yapılan birtakım değişiklikler sayesinde baz düzenleyici (BE), primer düzenleyici (PE) ve CRISPR-aracılı transpozaz (CAST) teknolojileri ortaya çıkmıştır. Baz düzenleme teknolojisinde nükleaz aktivitesi olmadığı için ölü Cas9 olarak adlandırılan bir dCas9 enzimi ve Cas9 nikaz (nCas9) kullanılmaktadır. Enzimler hedef bölgeyi bulur ancak yalnızca tek bir iplikçikte kesime neden olur. Devreye sistemin bir parçası olan deaminaz enzimi girer ve hedef bazda modifikasyona neden olur. Primer düzenleyici CRISPR/Cas sisteminde Cas9

nikaz, ters transkriptaz enzimleri ve pegRNA adı verilen primer düzenleyici rehber RNA bulunmaktadır. PegRNA rehber RNA, saç tokası yapısı ve 3' ucunda ters transkriptaz enzimi için bir kalıptan ve ters transkripsiyonu başlatmak için kesilen DNA ipliğinin 3' ucuyla hibridizasyon için bir primer bağlanma bölgesinden (PBS) oluşmaktadır. Hedef DNA kesilir, primer bölgesi ile eşleşme gerçekleşir, ters transkripsiyon primeri istenen dizileri barındırmaktadır. Ters transkripsiyon işlemi gerçekleştirildiğinde DNA onarımı istenen baz dizisini içerecek şekilde gerçekleşir ve genom düzenlenmiş olur. CRISPR-aracılı transpozaz (CAST) sisteminde ise CRISPR nükleazları genellikle inaktiftir. Tn7 benzeri transpozonlarda donör DNA ve transpozona ait genler bulunmaktadır. CAST sistemlerinin CRISPR elemanları (genellikle Cas12k veya Cascade) crRNA'nın rehberliğinde belirli bir bölgeye bağlanır ve donör DNA parçasını hedef bölgenin 3' ucu bölgesine entegre etmek için transpozonlara ait TniQ, TnsC ve TnsA/B komplekslerini kullanır (Wei & Li, 2023).

Genom düzenleme teknikleri ve uygulama alanları teknolojiye paralel bir şekilde gelişim göstermektedir. FDA tarafından da CRISPR/Cas sisteminin tedavi amaçlı kullanımının güvenilirliğine ilişkin incelemelerde bulunulacağına dair haberler bulunmaktadır (Ledford, 2023).

6. Sonuç

Biyoteknolojik yöntemler ve biyoinformatik araçların birbirine paralel gelişim göstermesinin bir sonucu olarak, gen mühendisliği uygulamaları gün geçtikçe daha spesifik ve hedefe yönelik olacak şekilde geliştirilmektedir. Daha güvenli genom düzenleme tekniklerinin kullanılmaya başlanması, gen düzenlenmesi hususunda gerek toplum gerekse bilim camiasında endişe uyandıran riskler ve şüpheleri gün geçtikçe azaltmaktadır. Yakın zaman dilimine kadar veteriner hekimlikte probiyotiklerin gıda endüstrisi, hayvan besleme, hayvan sağlığı gibi alanların haricinde kullanımı söz konusu değildi. Ancak, genetiği düzenlenmiş probiyotiklerin artık farklı işlevler için özel hedeflere yönelebilen, metabolit sentezinde kullanılabilen, aşı ve ilaç taşıtı görevi gören canlı mikro araçlar olarak kullanılabilirliğini biliyoruz. Hayvan sağlığı ve refahının iyileştirilmesinin yanı sıra, hayvansal ürünlerde verim özelliklerinin artırılmasına yönelik birçok faaliyeti mümkün hale getirebilecek olan genetiği değiştirilmiş probiyotiklerin gelecekteki kullanım alanlarını düşündüğümüzde; sınırlarının bilim insanlarının hayal gücüne kalmış olduğunu söylemek abartılı olmayacaktır.

KAYNAKLAR

- Akçelik, M. (2007). Genetik mühendisliği ve yaşamımızdaki yeri. *6'th Ankara Biotechnology Days: Biotechnology, Biosafety and Socio-economic Approaches*, 5–18.
- Avery, O. T., MacLeod, C. M., & McCarty, M. (1944). STUDIES ON THE CHEMICAL NATURE OF THE SUBSTANCE INDUCING TRANSFORMATION OF PNEUMOCOCCAL TYPES. *Journal of Experimental Medicine*, 79(2), 137–158. <https://doi.org/10.1084/jem.79.2.137>
- Brown, T. A. (2013a). *Gen Klonlama ve DNA Analizi Giriş* (T. A. Brown (ed.); 5. Basımda). Nobel Akademik Yayıncılık.
- Brown, T. A. (2013b). *Gen Klonlama ve DNA Analizi Giriş* (T. A. Brown (ed.); 5. Basımda). Nobel Akademik Yayıncılık.
- Çıldır, Ö. Ş., & Özmen, Ö. (2018). Çiftlik Hayvanlarında CRISPR/Cas9 Uygulamaları. *Selcuk Journal of Agricultural and Food Sciences*, 32(3), 559–566. <https://doi.org/10.15316/sjafs.2018.137>
- Desmond, C., Ross, P., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2006). Genetic Engineering of Probiotic Bacteria. İçinde I. Goktepe, V. K. Juneja, & M. Ahmedna (Ed.), *Probiotics in Food Safety and Human Health* (ss. 139–164). CRC Press.
- Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2014). The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, 346(6213). <https://doi.org/10.1126/science.1258096>
- Erbaş, H. (2008). Biyoteknolojinin Tarihsel Gelişimi ve Uygulama Alanları. İçinde H. Erbaş (Ed.), *Türkiye'de Biyoteknoloji ve Toplumsal Kesimler: Profesyoneller, Kentsel Tüketiciler ve Köylüler* (Birinci ba, ss. 7–23). Ankara Üniversitesi Basımevi.
- Glick, B. R., & Patten, C. L. (2022). *Molecular Biotechnology Principles and Applications of Recombinant DNA* (B. R. Glick & C. L. Patten (ed.); 6. baskı). Wiley.
- Griffith, F. (1928). The Significance of Pneumococcal Types. *Journal of Hygiene*, 27(2), 113–159. <https://doi.org/10.1017/S0022172400031879>
- Gülmez, M., & Güven, A. (2002). Probiyotik, Prebiyotik ve Sinbiyotikler. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 8(1), 83–89.
- Josephs-Spaulding, J., Beeler, E., & Singh, O. V. (2016). Human microbiome versus food-borne pathogens: friend or foe. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(11), 4845–4863. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7523-7>
- Karademir, G., & Karademir, B. (2003). Yem Katkı Maddesi Olarak Kullanılan Biyoteknolojik Ürünler. *Lalaban Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 43(1), 61–74.

- Khablenko, A. D., Danylenko, S. G., Yalovenko, O. I., Duhan, O. M., Potemskaya, O. I., & Prykhodko, D. S. (2022). Recombinant Probiotic Preparations: Current State, Development and Application Prospects. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 6(3-4), 119-147. <https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.3-4.268349>
- Koçak, Y., Fındık, A., & Çiftçi, A. (2016). Probiyotikler: Genel Özellikleri ve Güvenilirlikleri Probiotics: General Features and Safety. *Etlik Vét Mikrobiyol Derg*, 27(2), 118-122. <http://vetkontrol.tarim.gov.tr/merkez>
- Kocaoğlu Güçlü, B., & Kara, K. (2009). Ruminant Beslemede Alternatif Yem Katkı Maddelerinin Kullanımı: 1. Probiyotik, Prebiyotik ve Enzim Use of Alternative Feed Additives in Ruminant Nutrition: 1. Probiotic, Prebiotic, and Enzyme. *Erciyes Üniv Vét Fak Derg*, 6(1), 65-75.
- Küllük, E., & Dalgın, D. (2021). Veteriner Sahada Güncel Mikrobiyota Kavramı. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 32(1), 77-88. <https://doi.org/10.35864/evmd.674349>
- Ledford, H. (2023). Is CRISPR safe? Genome editing gets its first FDA scrutiny. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-03317-7>
- Nicholl, D. S. T. (2008). An Introduction to Genetic Engineering. İçinde *An Introduction to Genetic Engineering*. <https://doi.org/10.1017/cbo9780511800986>
- Öztürk, H. (2008). Ruminant beslenmesinde probiyotik mayalar. *Veteriner Hekimler Derneği Dergisi*, 79(3), 37-42.
- Sezen, G. (2013). Prebiyotik, Probiyotik ve Sinbiyotiklerin İnsan ve Hayvan Sağlığı Üzerine Etkileri. *Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi*, 8(3), 248-258. <https://dergipark.org.tr/en/download/article-file/33998>
- Suez, J., Zmora, N., Segal, E., & Elinav, E. (2019). The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nature Medicine*, 25(5), 716-729. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0439-x>
- Wei, J., & Li, Y. (2023). CRISPR-based gene editing technology and its application in microbial engineering. *Engineering Microbiology*, 3(4), 100101. <https://doi.org/10.1016/j.engmic.2023.100101>
- Wu, J., Xin, Y., Kong, J., & Guo, T. (2021). Genetic tools for the development of recombinant lactic acid bacteria. *Microbial Cell Factories*, 20(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12934-021-01607-1>
- Yadav, M. K., Kumari, I., Singh, B., Sharma, K. K., & Tiwari, S. K. (2022). Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 106(2), 505-521. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8>
- Yadav, M., & Shukla, P. (2019). Recent systems biology approaches for probiotics use in health aspects: a review. *3 Biotech*, 9(12), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s13205-019-1980-5>

Genetiği Değiştirilmiş Probiyotikler

Özge Şebnem Çıldır¹

Özet

Rekombinant DNA teknolojisi ve ardından hızla gelişmeye devam eden genom düzenleme teknikleri sayesinde organizmalara ait genler ve genomlar manipüle edilebilmektedir. Gen veya genomlarında manipülasyon gerçekleştirilmiş organizmalar transgenik veya genetiği değiştirilmiş organizma (GDO) olarak adlandırılmaktadır. Gerek insan gerekse hayvan sağlığı ve beslenmesinde oldukça önemli olan probiyotikler de teknolojinin gelişimine paralel olarak farklı amaçlarla kullanılmak üzere geliştirilmeye başlanmıştır. Genetiği değiştirilmiş probiyotikler (GDP) yalnızca fonksiyonları artırılmış probiyotikler olarak kullanılmamakta; esas amaçlarının yanı sıra çeşitli metabolitlerin sentezlendiği biyolojik fabrikalar, hastalık teşhisinde kullanılan araçlar, tedavide hedefe yönlendirilmiş canlı ilaçlar ve koruyucu hekimlikte ise birer aşı ve immunomodülatör görevi görmektedir. Henüz Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ilaç sınıfında değerlendirilmeyen GDPlere yönelik deneysel çalışmalar umut vericidir. Metabolik hastalıklar, enfeksiyonlar, kanser, otoimmün hastalıklar, aşılamalar, antibiyotik direnci ile mücadele, hedeflenen hastalık etkenlerinin saptanması ve yok edilmesi gibi birçok alanda gerçekleştirilen çalışmalar GDPlerin çok geniş bir alanda kullanılma potansiyeli olduğunu gözler önüne sermektedir. Bu bölümde GDPlere, kullanım alanlarına ve geleceğe ilişkin öngörülere yer verilecektir.

1. Giriş

Genetik mühendisliği uygulamaları ile farklı bir türden gen veya genler aktararak belirli özellikleri değiştirilen organizmalara “transgenik” ya da “genetiği değiştirilmiş organizma” adı verilmektedir. Bu organizmalar “genetik olarak değiştirilmiş organizmalar” (GDO), ürünler ise “transgenik” veya “gen aktarımlı ürünler” olarak adlandırılmakta, GDO eldesinde kullanılan teknolojiye ise rekombinant DNA teknolojisi ismi verilmektedir

1 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Genetik Anabilim Dalı, 36100, Kars, Türkiye, oscildir@kafkas.edu.tr, 0000-0001-7070-4212

(Erbaş, 2008). Günümüzde rekombinant teknolojisinin yanı sıra genom düzenleme tekniklerinin de genetik manipölasyon amacıyla kullanımı söz konusudur (Gaj vd., 2016).

GDO, hayvanlar, bitkiler ve mikroorganizmalarda geniş bir mal ve hizmet üretimi sunmakla birlikte çeşitli avantajlar ve riskleri de beraberinde getirmektedir. GDO mikroorganizmalar ile enzim, hormon gibi biyoaktif maddelerin ve çeşitli farmasötiklerin üretimi söz konusudur. Bunun yanı sıra genetiği değiştirilmiş bakteriler ticari değeri yüksek starter kültürler olarak kullanılabilir. Bazı bakterilerin genetik modifikasyonlar ile pestisit olarak düzenlenmeleri söz konusudur. Gıda katkı maddelerinin üretiminde kullanılan bazı genetiği değiştirilmiş maya, mantar ve bakterilere de rastlayabilmekteyiz. Bu ürünler ticari hale getirilmiş ve piyasada bulunan ürünlerdir (Akçelik, 2007).

2. Genetiği Değiştirilmiş Probiyotiklerin Kullanım Alanları

Probiyotikler üzerine yapılan biyoteknolojik çalışmalarda; başlarda probiyotiklerin mevcut etkinliklerini artırmaya veya probiyotik olmayan mikroorganizmalardan yeni probiyotikler meydana getirmeye odaklandığını görmekteyiz (Steidler, 2003). Bu tür çalışmalarda amaç, farklı probiyotik suşlarına ait mekanizmaları tek bir mikroorganizmada toplayabilmektir. Örneğin; bir suş patojenlerle rekabet ederek çoğalmalarını önlüyor, bir başka suş ise bakteriosinler gibi antimikrobiyal ajanlar sentezleyerek patojenlerin inhibisyonunu sağlıyorsa her iki özelliğin bir araya getirildiği genetiği değiştirilmiş bir probiyotiğin patojenler üzerindeki etkisinin daha yüksek olacağı aşıkardır.

Laktik asit bakterileri gıda alanında genetik modifikasyonlar açasından en sık çalışılan probiyotik grubunu oluşturmaktadır. Starter kültürlerde kullanılan laktik asit bakterileri üzerine yapılan çalışmalar genellikle laktoz metabolizması, sitrat alımı ve proteolitik aktivite üzerinedir. Metabolizmaya yönelik çalışmalar haricinde bakteriyofajlara dirençli suşların üretimine yönelik çalışmalar bulunmaktadır (Ahmed, 2003). Genetiği değiştirilmiş probiyotiklerin (GDP), gerekli postbiyotiklerin eldesi ve farmasötikler için taşıyıcı organizmalar olarak kullanımına yönelik öneriler de mevcuttur (Gosalbez & Ramón, 2015). Postbiyotik kavramı probiyotikler tarafından üretilen ve gastrointestinal sistem sağlığında esas rol oynayan ürün ve metabolitleri ifade etmek üzere kullanılmaktadır (Liang & Xing, 2023).

GDP kullanımına yönelik bir diğer strateji bazı mikroorganizmalarda görölen “ara ve yok et” prensibinin kullanılmasıdır. Mikroorganizmaların konakçının hastalık yükünü tespit edip eş zamanlı olarak raporlayabilen teşhis

araçları olarak kullanılabilmesine ilişkin veriler mevcuttur. Bu sayede kanser, yangı ve enfeksiyon gibi durumlarda mikroorganizmaların klinikte kullanımını söz konusu olabilir. Teşhis haricinde, karaciğerde kanser olgularında GDO bir *E. coli* suşunun metastasize yanıt vermek üzere tasarlandığı ve tedavi amaçlı olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (Woloszynek vd., 2016).

Tasarlanmış genom düzenleme stratejilerinden birisi olan CRISPR-Cas (kümelenmiş düzenli aralıklı kısa palindromik tekrarlar ve CRISPR ile ilişkili endonükleazlar) sistemleri Laktobasiller ve Bifidobakterilerin genetik modifikasyonunda kullanılarak aşı üretimi, konakçı bağışıklık sistemini geliştirmek ve terapötik potansiyellerini artırmak için kullanılabilmesi mümkündür (Hidalgo-Cantabrana vd., 2017). GDO olarak tasarlanan bazı Laktokok suşları, yangısal bağırsak hastalıkları, irritabl bağırsak sendromu, obezite, diyabet ve kanser gibi farklı insan patolojilerinde kullanılmak üzere model organizmalarda denenmiş, mukozal düzeyde fonksiyonel proteinleri iletmekte başarılı oldukları tespit edilmiştir. Benzer şekilde kolit vakalarında genetiği değiştirilmiş bazı probiyotik suşlarının yangı önleyici etkisi fare modellerinde deneysel olarak gösterilmiştir. Genetiği değiştirilmiş probiyotiklerin uygulanması tedavi maliyetlerinde önemli bir düşüğe, yan etkilerin azalmasına, kolay uygulamaya ve bağışıklık sistemini güçlendirmeye izin verecektir. Uygulama yolu (oral) ise hastalar için en uygun ve tercih edilebilir ilaç alım seçeneğidir (Bermúdez-Humarán & Langella, 2018). Bakterilerde stres toleransının artırılması, terapötik veya profilaktik moleküllerin iletilmesi, antimikrobiyal madde sentezi, antibiyotik direnci genlerinin ortadan kaldırılması ve bakterilerin gözlemlenmesi ve takibine yönelik birçok Bifidobakteri suşunda genom düzenleme teknikleri ile çeşitli araştırmalar yapılmıştır (Zuo vd., 2020). Benzer şekilde, bazı Laktokoklar ve Laktobasillerin rekombinant suşlarının anksiyete, diyabet, kanser, dermatit, astım gibi çeşitli hastalıkların terapileri için tasarlandığını görmekteyiz (Peter vd., 2022). Solunum sistemi ile ilişkili ve ilişkili olmayan çok sayıda virüse karşı GD probiyotikler kullanılarak klinik öncesi ve klinik çalışmaları gerçekleştirilen aşılar bulunmaktadır (Taghinezhad-S vd., 2021).

Yalnızca probiyotik bakteriler değil, probiyotik mayalar üzerinde de genetik modifikasyonlar gerçekleştirilebilmektedir. CRISPR/Cas tekniği ile probiyotik bir maya olduğu bilinen *Saccharomyces boulardii* üzerinde genetik modifikasyonlar başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiş ve bu probiyotiğin biyofarmasötiklerin üretiminde daha güvenilir bir şekilde kullanılabilme potansiyeli ortaya konulmuştur (Liu vd., 2016).

GDO olarak tasarlanan bazı probiyotikler mukozal aşılar olarak HPV, diyabet, antibiyotik direncine sahip patojenler ve antikor üretimi ile HIV

gibi etkenlere karşı deneysel olarak başarı göstermiştir. Ek olarak, GDPLer tarafından sentezlenen bazı metabolitler sayesinde de obezite, diyabet, pankreatit, yángısal bağırsak hastalığı gibi farklı hastalıklarla mücadelede yeni imkânlar sunulmakta ve tedavi etkinliklerine ilişkin deneysel çalışmalar gerçekleştirilmektedir (Mays & Nair, 2018).

Çeşitli amaçlar için kullanım potansiyeli olan genetiği düzenlenmiş bazı probiyotikler Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Genetiği değiştirilmiş bazı probiyotikler ve işlevleri (Ozdemir vd., 2018)

Hedef	Konum	Model	GDO	Mekanizma	Çalışma
Kanser	GİS	Fare	<i>B. longum</i>	Tümstatin üretimi	(Wei vd., 2016)
Kanser	GİS	Fare	<i>E. coli</i>	Tümör spesifik adezyon molekülü ile hedeflemeyi artırmak	(Piñero-Lambea vd., 2015)
Kanser	GİS	Fare	<i>E. coli</i> Nissle 1917	HipA ifadesi	(Ho vd., 2018)
Kanser	Meme	Sıçan, Kobay	<i>B. longum</i>	5-florositozini tümör için toksik 5-floroaçile dönüştüren enzim sentezi	(Sasaki vd., 2006)
Kanser	Deri altı	Fare	<i>S. typhimurium</i>	IFN- γ üretimi	(Yoon vd., 2017)
Kolesterol	GİS	İnsan	<i>L. reuteri</i>	Kolesterol olmayan sterollerin emiliminin önlenmesi	(Jones vd., 2012)
Kolit	GİS	Fare	<i>L. lactis</i>	Sitokin IL-27 salınımı	(Hanson vd., 2014)
Kolit	GİS	Fare	<i>L. lactis</i>	IL-10 ifadesi	(Steidler vd., 2000)
Diyabet	GİS	Sıçan	<i>L. gasseri</i>	Bağırsak epiteli hücrelerinin insülin sentezleyen hücrelere dönüşümü için uyarımı	(Duan vd., 2015)
<i>E. coli</i>	GİS	Fare	<i>L. casei</i>	İnsan laktoferrini ifadesi ile enfeksiyona karşı koruma	(Chen vd., 2010)

<i>E. coli</i>	GİS	Tavşan	<i>E. coli</i>	Enterotoksine bağlanan kimerik lipopolisakkarit sentezi	(Paton vd., 2005)
<i>Helicobacter pylori</i>	GİS	Fare	<i>B. subtilis</i>	Üreaz B proteini ile immunizasyon	(Zhou vd., 2015)
HIV	Vajina	Fare	<i>E. coli</i> Nissle 1917	HIV girişini engelleyen antiviral protein üretimi	(Rao vd., 2005)
HIV	Vajina	-	<i>S. gordonii</i>	HIV girişini engelleyen antiviral protein üretimi	(Giomarelli vd., 2002)
Karaciğer hastalığı	GİS	Sıçan	<i>E. coli</i> Nissle 1917	Pirolokinolin kinon sentezi	(Singh vd., 2014)
Lyme	GİS	Fare	<i>S. typhimurium</i>	OspA sentezi ile immunizasyon	(Dunne vd., 1995)
Mukozal hasar	GİS	-	<i>E. coli</i> Nissle 1917	İnsan EGF & lipaz ABC taşıyıcı tanınma domaini üretimi ile yara iyileşmesini geliştirmek	(Choi vd., 2012)
Obezite	GİS	Fare	<i>E. coli</i> Nissle 1917	N-açilfosfatidiletanolamin ifadesi	(Chen vd., 2014)
<i>S. enteritidis</i>	GİS	Hindi	<i>E. coli</i> Nissle 1917	Mikrosin J25 sentezi	(Forkus vd., 2017)
<i>S. typhimurium</i>	GİS	Fare	<i>B. longum</i>	Salmonella antijeni ile immunizasyon	(Yamamoto vd., 2010)
<i>Streptococcus</i>	Ağız	Sıçan	<i>Lactobacillus</i>	Streptococcus antijeni ile immunizasyon	(Kruger vd., 2002)
Tetanoz	GİS ve burun	Fare	<i>L. plantarum</i>	Tetanoz toksini üretimi ile immunizasyon	(Shaw vd., 2000)
<i>V. cholerae</i>	GİS	Fare	<i>E. coli</i>	Kolera toksinine bağlanan kimerik lipopolisakkarit üretimi	(Focareta vd., 2006)
<i>V. cholerae</i>	GİS	Fare	<i>E. coli</i> Nissle 1917	Kolera Al-1 ifadesi ile virulensi baskılama	(Duan ve March, 2010)
Kanser	Karaciğer	Fare	<i>E. coli</i> Nissle 1917	Kanser tespiti için enzim sentezi	(Danino vd., 2015)

Kanser	Deri altı ve karaciğer	Fare	<i>S. typhimurium</i>	Kanser ilaçlarının <i>in vivo</i> taşınması	(Din vd., 2016)
Kanser	Karaciğer	Fare	<i>S. typhimurium</i>	Hedef dışı terapötik etkileri azaltmak	(Swofford vd., 2015)
Kanser	Deri altı	Fare	<i>S. typhimurium</i>	Flagellin B ifadesi ile immun yanıt uyarımı	(Zheng vd., 2017)
Kolit	GIS	Fare	<i>E. coli</i>	<i>In vivo</i> terapötik gen salınımı	(Castagliuolo vd., 2005)
Ateş	Deri altı ve GIS	Fare	<i>E. coli</i>	Isıya duyarlı promotorlar ile ateşi tespit etmek ve gen ifadesini ultrason ile uzaktan kontrol etmek	(Piraner vd., 2017)
Yangı	GIS	Fare	<i>E. coli</i>	Yangı belirteçlerini 200 gün boyunca kaydeden lambda faji temelli canlı bellek	(Riglar vd., 2017)
Yangı	GIS	Fare	<i>E. coli</i> Nissle 1917	Tetrazyonot ve tiyosülfat sensörleri ile yangı tespiti	(Daeffler vd., 2017)
Yangı ve glikozüri	-	-	<i>E. coli</i>	Patolojik örneklerde azot oksit ve glikozun hassas tespiti	(Courbet vd., 2015)
<i>P. aeruginosa</i>	GIS	<i>C. elegans</i> ve fare	<i>L. casei</i>	Bakteriyosin ve dispersin üretimi	(Hwang vd., 2017)
<i>S. aureus</i>	Deri	Fare	Bakteriyofaj	Hedeflenmiş antimikrobiyal üretimi	(Bikard vd., 2014)

GIS: Gastrointestinal sistem.

3. GDP Denemelerinin Yapıldığı Bazı Hastalıklar ve Geleceğe İlişkin Öngörüler

İnsanlarda obezite, diyabet, yangısal bağırsak hastalığı, amonyak, fenilalanin, safra tuzları ve yağ metabolizması bozuklukları ile kardiyovasküler hastalıklar ve psikiyatrik hastalıklar gibi geniş bir alanda canlı biyoterapötikler

olarak kullanılan probiyotikler üzerine gerçekleştirilmiş birçok klinik öncesi ve klinik çalışma mevcuttur (Aggarwal vd., 2022; De Oliveira Filho vd., 2022; Ma vd., 2022; Pesce vd., 2022). Yapılan araştırmalar göz önüne alınarak bu GDPLerin farklı hastalıklar için de kullanılma potansiyelleri olabileceği düşünülmektedir. Gıda alerjilerinde GDPLerin bir tedavi stratejisi olarak kullanılabileceği öngörülmektedir (Wei ve diğerleri, 2023). Multiple skleroz (MS) gibi otoimmün hastalıklarda mikrobiyom, bağırsak ve beyin arasındaki ilişkinin oldukça önemli olduğu; GDP'ler aracılığıyla düzenlenen mikrobiyomun insanlarda MS hastalığının yıkıcı etkilerini azaltma potansiyeli olabileceğine ilişkin bir görüş bulunmaktadır (Kohl vd., 2020). Yaşlanma ile birlikte bağırsak mikrobiyotasında bakteri sayısı ve çeşidinde meydana gelen azalmaların bilişsel işlevleri azalttığı bildirilmekte ve yabancı tip veya GDPLer tedavide uygulanabilecek stratejiler arasında gösterilmektedir (Sun vd., 2020). Benzer şekilde, Alzheimer hastalığında da bağırsak mikrobiyomundaki dengesizliğin önemli olduğu bildirilmektedir. Anjiyotensin (1-7) gibi bileşiklerin GDPLer aracılığıyla hastalara verilebileceği ve bu tür tedavi yöntemlerinin Alzheimer'da kullanılabilme potansiyelinin araştırılması gerektiği ifade edilmektedir (Hernandez vd., 2021).

4. Sonuç

GDPLer daha çok insan hastalıkları için tasarlanmalarına karşın, insanlar için yapılan çalışmaların çoğu öncelikle fare, sıçan, kobay, tavşan gibi deney hayvanlarında test edilmektedir (Ozdemir vd., 2018). İnsan sağlığına yönelik araştırmalar haricinde veteriner hekimlikte de aşı üretimi alanında yapılan birtakım çalışmalar bulunmaktadır. Domuz epidemik diyare virusu, domuz parvovirus enfeksiyonu, aktarılabılır gastroenteritis corona virusu, Afrika domuz ateşi virusu, enterotoksijenik *E. coli* etkenlerine karşı GDPLer ile immunizasyon denemeleri yapılmıştır. Somon balıklarında ise GDPLer sayesinde enfeksiyöz pankreatik nekroz virusuna karşı tip I interferon üretilmiş ve immun sistemin uyarılması sağlanmıştır (Khableenko vd., 2022). GDP tasarımına ilişkin teknikler sürekli geliştirilmekte ve daha güvenli hale getirilmeye çalışılmaktadır. GDPLerin insanlarda olduğu gibi hayvanlarda da teşhis aracı olarak kullanım, aşılama, bağışıklık sisteminin uyarılması, antibiyotik direncinin önlenmesi, metabolik hastalıkların tedavisi gibi oldukça geniş kapsamlı bir alanda kullanılma potansiyeli bulunmaktadır. Her ne kadar FDA tarafından ilaç kategorisinde değerlendirilmeler de klinik öncesi ve klinik çalışmalar ile güvenilirliklerinin kanıtlanmasının ardından GDPLerin gelecekte sağlık alanında hem tıp doktorlarının hem de veteriner hekimlerin elini güçlendirecek birer araç olarak karşımıza çıkması muhtemeldir.

KAYNAKLAR

- Aggarwal, N., Koh, E. W. C., Srivastava, S. K., Sicow, B. F. L., & Hwang, Y. (2022). Microbiome Engineering for Metabolic Disorders. İçinde M. W. Chang (Ed.), *Principles in Microbiome Engineering* (ss. 47–91). Wiley-VCH.
- Ahmed, F. E. (2003). Genetically modified probiotics in foods. *Trends in Biotechnology*, 21(11), 491–497. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2003.09.006>
- Akçelik, M. (2007). Genetik mühendisliği ve yaşamımızdaki yeri. *6th Ankara Biotechnology Days: Biotechnology, Biosafety and Socio-economic Approaches*, 5–18.
- Bermúdez-Humarán, L. G., & Langella, P. (2018). Use of traditional and genetically modified probiotics in human health: What does the future hold? *Bugs as Drugs: Therapeutic Microbes for Prevention and Treatment of Disease*, 363–370. <https://doi.org/10.1128/9781555819705.ch15>
- Bikard, D., Euler, C. W., Jiang, W., Nussenzweig, P. M., Goldberg, G. W., Duportet, X., Fischetti, V. A., & Marraffini, L. A. (2014). Exploiting CRISPR-Cas nucleases to produce sequence-specific antimicrobials. *Nature Biotechnology*, 32(11), 1146–1150. <https://doi.org/10.1038/nbt.3043>
- Castagliuolo, I., Beggiao, E., Brun, P., Barzon, L., Goussard, S., Manganeli, R., Grillot-Courvalin, C., & Palù, G. (2005). Engineered E. coli delivers therapeutic genes to the colonic mucosa. *Gene Therapy*, 12(13), 1070–1078. <https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302493>
- Chen, H. L., Lai, Y. W., Chen, C. S., Chu, T. W., Lin, W., Yen, C. C., Lin, M. F., Tu, M. Y., & Chen, C. M. (2010). Probiotic lactobacillus casei expressing human lactoferrin elevates antibacterial activity in the gastrointestinal tract. *BioMetals*, 23(3), 543–554. <https://doi.org/10.1007/s10534-010-9298-0>
- Chen, Z., Guo, L., Zhang, Y., L. Walzem, R., Pendergast, J. S., Printz, R. L., Morris, L. C., Matafonova, E., Stien, X., Kang, L., Coulon, D., McGuinness, O. P., Niswender, K. D., & Davies, S. S. (2014). Incorporation of therapeutically modified bacteria into gut microbiota inhibits obesity. *Journal of Clinical Investigation*, 124(8), 3391–3406. <https://doi.org/10.1172/JCI72517>
- Choi, H. J., Ahn, J. H., Park, S. H., Do, K. H., Kim, J., & Moon, Y. (2012). Enhanced wound healing by recombinant Escherichia coli nissle 1917 via human epidermal growth factor receptor in human intestinal epithelial cells: Therapeutic implication using recombinant probiotics. *Infection and Immunity*, 80(3), 1079–1087. <https://doi.org/10.1128/IAI.05820-11>
- Courbet, A., Endy, D., Renard, E., Molina, F., & Bonnet, J. (2015). Detection of pathological biomarkers in human clinical samples via amplifying

- genetic switches and logic gates. *Science Translational Medicine*, 7(289), 289ra83-289ra83. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa3601>
- Daeffler, K. N., Galley, J. D., Sheth, R. U., Ortiz-Velez, L. C., Bibb, C. O., Shroyer, N. F., Britton, R. A., & Tabor, J. J. (2017). Engineering bacterial thiosulfate and tetrathionate sensors for detecting gut inflammation. *Molecular Systems Biology*, 13(4), 1–13. <https://doi.org/10.15252/msb.20167416>
- Danino, T., Prindle, A., Kwong, G. A., Skalak, M., Li, H., Allen, K., Hasty, J., & Bhatia, S. N. (2015). Programmable probiotics for detection of cancer in urine. *Science Translational Medicine*, 7(289). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa3519>
- De Oliveira Filho, J. G., Carvalho, A. S. e. S., Alves, J. dos S., & Egea, M. B. (2022). Next-generation probiotics as a therapeutic strategy for the treatment of phenylketonuria: a review. *Nutrition Reviews*, 80(10), 2100–2112. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac024>
- Din, M. O., Danino, T., Prindle, A., Skalak, M., Selimkhanov, J., Allen, K., Julio, E., Atolia, E., Tsimring, L. S., Bhatia, S. N., & Hasty, J. (2016). Synchronized cycles of bacterial lysis for in vivo delivery. *Nature*, 536(7614), 81–85. <https://doi.org/10.1038/nature18930>
- Duan, F. F., Liu, J. H., & March, J. C. (2015). Engineered commensal bacteria reprogram intestinal cells into glucose-responsive insulin-secreting cells for the treatment of diabetes. *Diabetes*, 64(5), 1794–1803. <https://doi.org/10.2337/db14-0635>
- Duan, F., & March, J. C. (2010). Engineered bacterial communication prevents *Vibrio cholerae* virulence in an infant mouse model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(25), 11260–11264. <https://doi.org/10.1073/pnas.1001294107>
- Dunne, M., Al-Ramadi, B. K., Barthold, S. W., Flavell, R. A., & Fikrig, E. (1995). Oral vaccination with an attenuated *Salmonella typhimurium* strain expressing *Borrelia burgdorferi* OspA prevents murine Lyme borreliosis. *Infection and Immunity*, 63(4), 1611–1614. <https://doi.org/10.1128/iai.63.4.1611-1614.1995>
- Erbaş, H. (2008). Biyoteknolojinin Tarihsel Gelişimi ve Uygulama Alanları. İçinde H. Erbaş (Ed.), *Türkiye’de Biyoteknoloji ve Toplumsal Kesimler: Profesyoneller, Kentsel Tüketiciler ve Köylüler* (Birinci ba, ss. 7–23). Ankara Üniversitesi Basımevi.
- Focareta, A., Paton, J. C., Morona, R., Cook, J., & Paton, A. W. (2006). A Recombinant Probiotic for Treatment and Prevention of Cholera. *Gastroenterology*, 130(6), 1688–1695. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.02.005>

- Forkus, B., Ritter, S., Vlysidis, M., Geldart, K., & Kaznessis, Y. N. (2017). Anti-microbial Probiotics Reduce Salmonella enterica in Turkey Gastrointestinal Tracts. *Scientific Reports*, 7(July 2016), 1–9. <https://doi.org/10.1038/srep40695>
- Gaj, T., Sirk, S. J., Shui, S., & Liu, J. (2016). Genome-Editing Technologies: Principles and Applications. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(12), a023754. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a023754>
- Giomarelli, B., Provvedi, R., Meacci, F., Maggi, T., Medaglini, D., Pozzi, G., Mori, T., McMahon, J. B., Gardella, R., & Boyd, M. R. (2002). The microbicide cyanovirin-N expressed on the surface of commensal bacterium Streptococcus gordonii captures HIV-1. *Aids*, 16(10), 1351–1356. <https://doi.org/10.1097/00002030-200207050-00006>
- Gosálbez, L., & Ramón, D. (2015). Probiotics in transition: Novel strategies. *Trends in Biotechnology*, 33(4), 195–196. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2015.01.006>
- Hanson, M. L., Hixon, J. A., Li, W., Felber, B. K., Anver, M. R., Stewart, C. A., Janelins, B. M., Datta, S. K., Shen, W., McLean, M. H., & Durum, S. K. (2014). Oral Delivery of IL-27 Recombinant Bacteria Attenuates Immune Colitis in Mice. *Gastroenterology*, 146(1), 210-221.e13. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.09.060>
- Hernandez, A. R., Banerjee, A., Carter, C. S., & Buford, T. W. (2021). Angiotensin (1–7) Expressing Probiotic as a Potential Treatment for Dementia. *Frontiers in Aging*, 2(March), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fragi.2021.629164>
- Hidalgo-Cantabrana, C., O’Flaherty, S., & Barrangou, R. (2017). CRISPR-based engineering of next-generation lactic acid bacteria. *Current Opinion in Microbiology*, 37, 79–87. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.05.015>
- Ho, C. L., Tan, H. Q., Chua, K. J., Kang, A., Lim, K. H., Ling, K. L., Yew, W. S., Lee, Y. S., Thiery, J. P., & Chang, M. W. (2018). Engineered commensal microbes for diet-mediated colorectal-cancer chemoprevention. *Nature Biomedical Engineering*, 2(1), 27–37. <https://doi.org/10.1038/s41551-017-0181-y>
- Hwang, I. Y., Koh, E., Wong, A., March, J. C., Bentley, W. E., Lee, Y. S., & Chang, M. W. (2017). Engineered probiotic Escherichia coli can eliminate and prevent Pseudomonas aeruginosa gut infection in animal models. *Nature Communications*, 8, 1–11. <https://doi.org/10.1038/ncomms15028>
- Jones, M. L., Martoni, C. J., & Prakash, S. (2012). Cholesterol lowering and inhibition of sterol absorption by Lactobacillus reuteri NCIMB 30242: A randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(11), 1234–1241. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.126>

- Khableenko, A. D., Danylenko, S. G., Yalovenko, O. I., Duhan, O. M., Potemskaiia, O. I., & Prykhodko, D. S. (2022). Recombinant Probiotic Preparations: Current State, Development and Application Prospects. *Innovative Biosystems and Bioengineering*, 6(3–4), 119–147. <https://doi.org/10.20535/ibb.2022.6.3-4.268349>
- Kohl, H. M., Castillo, A. R., & Ochoa-Repáraz, J. (2020). The Microbiome as a Therapeutic Target for Multiple Sclerosis: Can Genetically Engineered Probiotics Treat the Disease? *Diseases*, 8(3), 33. <https://doi.org/10.3390/diseases8030033>
- Kruger, C., Hu, Y., Pan, Q., Marcotte, H., Hultberg, A., Delwar, D., van Dalen, P. J., Pouwels, P. H., Leer, R. J., Kelly, C. G., van Dolleweerd, C., Ma, J. K., & Hammarstrom, L. (2002). Single chain producing lactobacilli: a new tool for in situ delivery of passive immunity. *Nat Biotech*, 20(July), 702–706.
- Liang, B., & Xing, D. (2023). The Current and Future Perspectives of Postbiotics. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, January. <https://doi.org/10.1007/s12602-023-10045-x>
- Liu, J. J., Kong, I. I., Zhang, G. C., Jayakody, L. N., Kim, H., Xia, P. F., Kwak, S., Sung, B. H., Sohn, J. H., Walukiewicz, H. E., Rao, C. V., & Jin, Y. S. (2016). Metabolic engineering of probiotic *Saccharomyces boulardii*. *Applied and Environmental Microbiology*, 82(8), 2280–2287. <https://doi.org/10.1128/AEM.00057-16>
- Ma, J., Wang, J., Xu, L., Liu, Y., & Gu, J. (2022). The beneficial effects of genetically engineered *Escherichia coli* Nissle 1917 in obese C57BL/6J mice. *International Journal of Obesity*, 46(5), 1002–1008. <https://doi.org/10.1038/s41366-022-01073-8>
- Mays, Z. J., & Nair, N. U. (2018). Synthetic biology in probiotic lactic acid bacteria: At the frontier of living therapeutics. *Current Opinion in Biotechnology*, 53(1), 224–231. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2018.01.028>
- Ozdemir, T., Fedorec, A. J. H., Danino, T., & Barnes, C. P. (2018). Synthetic Biology and Engineered Live Biotherapeutics: Toward Increasing System Complexity. *Cell Systems*, 7(1), 5–16. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2018.06.008>
- Paton, A. W., Jennings, M. P., Morona, R., Wang, H., Focareta, A., Roddam, L. F., & Paton, J. C. (2005). Recombinant Probiotics for Treatment and Prevention of Enterotoxigenic *Escherichia coli* Diarrhea. *Gastroenterology*, 128(5), 1219–1228. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.01.050>
- Pesce, M., Seguella, L., Del Re, A., Lu, J., Palenca, I., Corpetti, C., Rurgo, S., Sanseverino, W., Sarnelli, G., & Esposito, G. (2022). Next-Generation Probiotics for Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5466. <https://doi.org/10.3390/ijms23105466>

- Peter, S. B., Qiao, Z., Godspower, H. N., Ajeje, S. B., Xu, M., Zhang, X., Yang, T., & Rao, Z. (2022). Biotechnological Innovations and Therapeutic Application of *Pediococcus* and Lactic Acid Bacteria: The Next-Generation Microorganism. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 9(February), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.802031>
- Piñero-Lambea, C., Bodelón, G., Fernández-Periáñez, R., Cuesta, A. M., Álvarez-Vallina, L., & Fernández, L. Á. (2015). Programming controlled adhesion of *E. coli* to target surfaces, cells, and tumors with synthetic adhesins. *ACS Synthetic Biology*, 4(4), 463–473. <https://doi.org/10.1021/sb500252a>
- Piraner, D. I., Abedi, M. H., Moser, B. A., Lee-Gosselin, A., & Shapiro, M. G. (2017). Tunable thermal bioswitches for in vivo control of microbial therapeutics. *Food, Pharmaceutical and Bioengineering Division 2017 - Core Programming Area at the 2017 AIChE Annual Meeting*, 2(November 2016), 695–702. <https://doi.org/10.1038/nchembio.2233>
- Rao, S., Hu, S., McHugh, L., Lueders, K., Henry, K., Zhao, Q., Fekete, R. A., Kar, S., Adhya, S., & Hamer, D. H. (2005). Toward a live microbial microbicide for HIV: Commensal bacteria secreting an HIV fusion inhibitor peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(34), 11993–11998. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504881102>
- Riglar, D. T., Giessen, T. W., Baym, M., Kerns, S. J., Niederhuber, M. J., Bronson, R. T., Kotula, J. W., Gerber, G. K., Way, J. C., & Silver, P. A. (2017). Engineered bacteria can function in the mammalian gut long-term as live diagnostics of inflammation. *Nature Biotechnology*, 35(7), 653–658. <https://doi.org/10.1038/nbt.3879>
- Sasaki, T., Fujimori, M., Hamaji, Y., Hama, Y., Ito, K. I., Amano, J., & Taniguchi, S. (2006). Genetically engineered *Bifidobacterium longum* for tumor-targeting enzyme-prodrug therapy of autochthonous mammary tumors in rats. *Cancer Science*, 97(7), 649–657. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2006.00221.x>
- Shaw, D. M., Gaerthé, B., Leer, R. J., Van Der Stap, J. G. M. M., Smittenaar, C., Heijne Den Bak-Glashouwer, M. J., Thole, J. E. R., Tielen, F. J., Pouwels, P. H., & Havenith, C. E. G. (2000). Engineering the microflora to vaccinate the mucosa: Serum immunoglobulin G responses and activated draining cervical lymph nodes following mucosal application of tetanus toxin fragment C-expressing lactobacilli. *Immunology*, 100(4), 510–518. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.2000.00069.x>
- Singh, A. K., Pandey, S. K., & Naresh Kumar, G. (2014). Pyrroloquinoline quinone-secreting probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 ameliorates ethanol-induced oxidative damage and hyperlipidemia in rats. *Alcohol*

- lism: Clinical and Experimental Research*, 38(7), 2127–2137. <https://doi.org/10.1111/acer.12456>
- Steidler, L. (2003). Genetically engineered probiotics. *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*, 17(5), 861–876. [https://doi.org/10.1016/S1521-6918\(03\)00072-6](https://doi.org/10.1016/S1521-6918(03)00072-6)
- Steidler, L., Hans, W., Schotte, L., Neiryck, S., Obermeier, F., Falk, W., Fiers, W., & Remaut, E. (2000). Treatment of Murine Colitis by Lactococcus lactis Secreting Interleukin-10. *Science*, 289(5483), 1352–1355. <https://doi.org/10.1126/science.289.5483.1352>
- Sun, Y., Baptista, L. C., Roberts, L. M., Jumbo-Lucioni, P., McMahon, L. L., Buford, T. W., & Carter, C. S. (2020). The gut microbiome as a therapeutic target for cognitive impairment. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 75(7), 1242–1250. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz281>
- Swofford, C. A., Van Dessel, N., & Forbes, N. S. (2015). Quorum-sensing Salmonella selectively trigger protein expression within tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112(11), 3457–3462. <https://doi.org/10.1073/pnas.1414558112>
- Taghinezhad-S, S., Mohseni, A. H., Bermúdez-Humarán, L. G., Casolaro, V., Cortes-Perez, N. G., Keyvani, H., & Simal-Gandara, J. (2021). Probiotic-based vaccines may provide effective protection against covid-19 acute respiratory disease. *Vaccines*, 9(5), 1–21. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050466>
- Wei, C., Xun, A. Y., Wei, X. X., Yao, J., Wang, J. Y., Shi, R. Y., Yang, G. H., Li, Y. X., Xu, Z. L., Lai, M. G., Zhang, R., Wang, L. S., & Zeng, W. S. (2016). Bifidobacteria Expressing Tumstatin Protein for Antitumor Therapy in Tumor-Bearing Mice. *Technology in Cancer Research and Treatment*, 15(3), 498–508. <https://doi.org/10.1177/1533034615581977>
- Wei, Y., Peng, J., Wang, S., Ding, Z., Chen, G., & Sun, J. (2023). Probiotics and the Potential of Genetic Modification as a Possible Treatment for Food Allergy. *Nutrients*, 15(19). <https://doi.org/10.3390/nu15194159>
- Woloszynek, S., Pastor, S., Mell, J. C., Nandi, N., Sokhansanj, B., & Rosen, G. L. (2016). Engineering Human Microbiota: Influencing Cellular and Community Dynamics for Therapeutic Applications. İçinde *International Review of Cell and Molecular Biology* (C. 324). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2016.01.003>
- Yamamoto, S., Wada, J., Katayama, T., Jikimoto, T., Nakamura, M., Kinoshita, S., Lee, K. M., Kawabata, M., & Shirakawa, T. (2010). Genetically modified Bifidobacterium displaying Salmonella-antigen protects mice from lethal challenge of Salmonella Typhimurium in a murine typhoid fever model. *Vaccine*, 28(41), 6684–6691. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.08.007>

- Yoon, W., Park, Y. C., Kim, J., Chae, Y. S., Byeon, J. H., Min, S. H., Park, S., Yoo, Y., Park, Y. K., & Kim, B. M. (2017). Application of genetically engineered *Salmonella typhimurium* for interferon-gamma-induced therapy against melanoma. *European Journal of Cancer*, 70, 48–61. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.010>
- Zheng, J. H., Nguyen, V. H., Jiang, S.-N., Park, S.-H., Tan, W., Hong, S. H., Shin, M. G., Chung, I.-J., Hong, Y., Bom, H.-S., Choy, H. E., Lee, S. E., Rhee, J. H., & Min, J.-J. (2017). Two-step enhanced cancer immunotherapy with engineered *Salmonella typhimurium* secreting heterologous flagellin. *Science Translational Medicine*, 9(376), eaak9537. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aak9537>
- Zhou, Z., Gong, S., Yang, Y., Guan, R., Zhou, S., Yao, S., Xie, Y., Ou, Z., Zhao, J., Li, X. M., & Liu, Z. (2015). Expression of *Helicobacter pylori* urease B on the surface of *Bacillus subtilis* spores. *Journal of Medical Microbiology*, 64(1), 104–110. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.076430-0>
- Zuo, F., Chen, S., & Marcotte, H. (2020). Engineer probiotic bifidobacteria for food and biomedical applications - Current status and future perspective. *Biotechnology Advances*, 45(May), 107654. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107654>

Probiyotiklerin Sindirim Sistemi Üzerine Etkileri

Mustafa Makav¹

Kübra Kaya²

Özet

Özellikle süt ürünlerinde fazla miktarda bulunan probiyotikler, canlı organizmada yararlı bakteriler olarak bilinmektedir. Organizmada sindirim sistemi başta olmak üzere tüm sistemlerde destekleyici bir yarar sağlarlar. En çok tüketilen gıdalar arasında yer alan yoğur yüksek düzeyde probiyotik içermektedir. Sindirimin düzenlenmesi ve bu bağlamda bağışıklığın artırılmasında da büyük öneme sahip yararlı bakteriler olarak da adlandırılan probiyotikler neredeyse tüm gıda alımında önerilmektedir. Sadece insan sağlığında değil hayvan sağlığı içinde kullanılmaktadır. Ayrıca sağlıklı et ve süt üretimi içinde hayvan yemlerine katkı maddesi olarak da eklenmekte ve gıda değeri daha yüksek et ve süt ürünleri elde edilmektedir. Sonuç yararlı bir bakteri olarak probiyotiklerin alınması canlı organizmaların sağlıklı bir yaşam sürmesi için önemlidir.

1. Giriş

İnsan ve hayvan sağlığı açısından, sindirim sisteminde bulunan mikrofloranın önemi oldukça büyüktür. Bağırsak mikroflorasının patojenlere karşı mücadelede, probiyotik, prebiyotik ve simbiyotik olarak adlandırılan gıda katkı maddeleri kullanılmaktadır. Probiyotik bakteriler, patojenlere karşı sadece antibakteriyel etkiler göstermekle kalmaz, aynı zamanda alerjik hastalıklar ve bağışıklık sistemi üzerinde de olumlu etkiler sağlarlar (Chandan, 1997; Holzapfel & Schillinger, 2002). “Probiyotik” terimi, kökenli Yunanca olan “pros” ve “bios” terimlerinden türetilmiştir;

1 Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye, mustafamakav@gmail.com, 0000-0003-1879-8180

2 Vet. Hekim, Kafkas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye, kubrakaya1306@gmail.com, 0009-0004-8702-0772

bağırsak hijyenini düzenleyen ve konakçı canlıda faydalı etki yaratan canlı mikroorganizmaları ifade eder (Can, 2007).

Gıdalar, probiyotik özelliklere sahip formlara dönüşebilir (Berner & O'donnell, 1998). Özellikle yoğurt gibi fermentasyonla üretilen süt ürünlerinin üretiminde yoğun şekilde kullanılan laktik asit bakterileri, sindirim sistemine ulaştıklarında canlı kalma yeteneklerini yitirdiklerinden dolayı *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobakter* şuşları gibi probiyotikler eklenir (Kalantzopoulos, 1997; Sağdıç vd., 2003). Son yıllarda, belirtilen bakteriler, kapsül formunda, tablet biçimde ve dondurularak kurutma şekliyle marketlerde tüketicilere sunulmaktadır (Vaughan ve Mollet, 1999).

2. Probiyotikler

Probiyotikler, konağın fizyolojisi ve sağlığı üzerinde olumlu etkileri olan canlı mikroorganizmalardır ve bu etkileri yeterli miktarlarda alındığında ortaya çıkar (Şener ve ark., 2008; Şanlıer, 2019). Probiyotik açısından zengin olan gıda maddeleri, fermente süt ürünleri, ekmek, çığ sucuk, turşu, şarap, bira, kıymız ve kefir (Arıca vd., 2012). Gıda maddeleri aracılığıyla alınan probiyotiklerin bağırsaklara canlı ulaşması gerektiği bilinmektedir. Ayrıca, içeriğindeki gıda maddesinin en az 10^6 cfu/g veya daha fazla canlı probiyotik bakteri içermesi, aynı zamanda ürettikleri gıdanın üretim süreci ve raf ömrü boyunca canlı kalabilme özellikleri önemlidir (De Vuyst vd., 2008; Samona & Robinson, 1994).

Probiyotiklerin içerisinde kullanılan şuşların tolere edilebilir olması, mide asidi, bağırsak pH'sı ve safra tuzlarından etkilenmemesi, canlı olarak hedef organa direk geçmesi olumlu etkilerini göstermesi açısından çok önemlidir. Ayrıca konak için herhangi bir riske neden olmamalı (Butel, 2014), aynı zamanda konağın mikrobiyal ekosistemi, immün fonksiyonları veya kolonik fermantasyon üzerinde de etkileri olmalıdır (Whelan, 2011; Williams, 2010).

Probiyotikler, çeşitli karakteristik özelliklere sahiptir: patojenik değildirler, antibiyotiklere direnç geni taşımazlar, genetik olarak stabil yapıdadırlar, mide asidi, safra ve sindirim enzimlerine dayanıklıdırlar, bağırsak epiteline tutunarak patojen mikroorganizmalarla mücadele ederler, anti-mutajenik etkileri bulunur, yangıya neden olmadan bağışıklık sistemini uyarırlar, anti-kanserojenik özelliktedir, sindirim sistemi hareketlerini artırır, sağlıklı mukus üretimini sağlarlar ve besin maddelerinin emilimini hızlandırır (Aziz Mousavi vd., 2018). Ayrıca, probiyotikler patojen üremesini önleyen antimikrobiyal peptidlere ve bakteri toksinlerini inhibe eden enzimler üretebilirler (Kuter, 2020).

Probiyotiklerin büyük bir bölümü temelde laktik asit bakterilerinden oluşmaktadır. Yoğurt üretiminde kullanılan mikroorganizmalar olan *Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus* dışında, tüm laktik asit bakterileri bağırsak florasının doğal unsurlarıdır. Probiyotik olarak sıkça kullanılan mikroorganizmalar arasında laktik asit bakterileri (*Lactobacillus spp*, *Streptococcus spp*, *Enterococcus spp*, *Leuconostoc spp*, *Pediococcus spp*, *Bifidobacterium spp.*) ve *Saccharomyces cerevisiae* bulunmaktadır (Gültekin, 2004; Reid vd., 2003).

2.1. Bazı Önemli Probiyotik Gıdalar

Boza: TS 9778 standardına göre boza, “yabancı maddelerden arındırılmış darı, buğday, pirinç, mısır ve benzeri hububatların biri veya birkaçı kullanılarak içme suyu eklenip pişirilen, beyaz şekerin eklenen ve uygun tekniklerle alkol ve laktik asit fermentasyonlarına tabi tutularak üretilen bir üründür.” şeklinde tanımlanmaktadır. (Anonim, 1992).

Kefir: Mayanın sütle fermentasyon sonucu elde edilen, düşük alkol içerikli, kabarcıklı ve asidik fermente bir içecektir. Kökeni Balkanlara, Doğu Avrupa’ya ve Kafkasya’ya kadar uzanmaktadır. Sağlığa olumlu etkilerinden dolayı zamanla tüketimi dünyanın diğer bölgelerine yayılmıştır (Prado vd., 2015).

Kefirin çeşitli olumlu etkileri bulunmaktadır. Bunlar arasında sindirilebilir olması, bağırsakları temizlemesi ve bağışıklık sistemini desteklemesi öne çıkmaktadır. Ayrıca, kefirin AIDS gibi rahatsızlıkların kötüleşmesini yavaşlatma, yorgunluk sendromunu önleme, kanser hücrelerine etki etme, sinir sistemi üzerinde sakinleştirici etki nedeniyle uyku bozukluğunu düzeltme, depresyon ve hiperaktivitede olumlu sonuçlar sağlama gibi yararları bulunmaktadır. Kefir; astım, alerji ve deri hastalıklarının düzelmesine katkıda bulunabilir, antibiyotik tedavisi sonrasında iç ekosisteminin dengelenmesine yardımcı olabilir, vücudun gelişimi için gerekli olan vitamin, mineral ve protein desteğini sağlayabilir, zeka gelişimine önemli katkıda bulunabilir, ishal ve kabızlığı gidermede faydalı etkiler sağlayabilir, kanı temizleyebilir, kolesterolü dengeleyebilir, yüksek tansiyonu düşürebilir, damar sertliğini azaltabilir, kalp krizi riskini azaltabilir, kemoterapi tedavisi sırasında bağışıklığın yüksek olmasını ve beslenmesini sağlayabilir (Anonim, 2007).

Kımız: Kımız, kısrak sütünden fermente edilen bir süt ürünüdür. Sultanların içeceği olarak da adlandırılan kımız eski Türkler de değerlendirmişlerdir. Günümüzde, Türkçe konuşulan Orta Asya ülkelerinde yaygın olarak tüketilmektedir. Kımız, sadece doğal bir içecek olmanın ötesinde, geleneksel olarak Türk toplumlarında çok sayıda hastalığın

tedavisinde kullanıldığı bilinmektedir. Bu bağlamda, tifo, paratifo, dizanteri, tüberküloz gibi hastalıklarda geniş bir kullanım alanına sahiptir (Altunatmaz vd., 2010).

Probiyotik Yoğurt: Özellikle yoğurt üretiminde, Bifidobakterler ve *Lactobacillus acidophilus* sıkça kullanılmaktadır. Ortaya çıkan ürün ise “probiyotik yoğurt” olarak adlandırılmaktadır. Geleneksel yoğurt üretiminde inkübasyon sıcaklığı genellikle 42-43 °C’dir. Fakat probiyotik yoğurtlarda bu sıcaklık vücut sıcaklığı ile aynı olup, 37 °C’dir. Probiyotik kültür yoğurtları, asitlere karşı yüksek dirence sahip olmalarından dolayı geleneksel yöntemle üretilen yoğurtlara nazaran uzun bir raf ömrüne sahiptirler (Anonim, 2006).

Probiyotik yoğurtlar sağlık açısından değerlendirildiğinde ise, bağırsak florasını düzenler ve diyareyi önler, bağışıklığı güçlendirir, kolesterol seviyesini azaltır, kanseri önlemeyi yardımcı olur ve mineral emilimi artırır (Altunatmaz vd., 2010).

2.2. Probiyotiklerin Sindirim Sistemindeki Mekanizması

Probiyotik bakteriler, bağırsak pH seviyesini düşürme özelliğine sahiptirler. Ayrıca, bakterisidal etkili proteinler salgılayarak çevrelerindeki zararlı mikroorganizmalara karşı bir savunma mekanizması oluştururlar. Bu bakteriler, paneth hücreleri ve epitel hücrelerinde savunma mekanizmalarının oluşturulmasını uyarıcı etkiler de gösterirler. Probiyotik bakteriler, patojen bakterilerin uzun süre sistemde bulunmasını önlemek adına gerekli olan besin maddelerini tüketirler. Aynı zamanda, mukus üretimini artırarak bağırsak sağlığını desteklerler. Probiyotik bakteriler, tutunma bölgelerinde patojenlerle rekabet ederek, bunların bağırsak sistemine yerleşmesini engellerler (Doğan, 2011). Bu mekanizmalar arasında öne çıkan bir diğer önemli nokta ise *S. Boulardii*’nin hayvanlarda *Clostridium difficile*’nin toksin reseptörlerini parçalayarak konakçıyı koruma mekanizmasıdır. Kalın bağırsakta kolonize olarak patojen mikroorganizmaların çoğalmalarını önlerler. İnce ve kalın bağırsaktaki immun hücrelerle etkileşime girerek konakçı immun sistemini ve mukozal bariyer sistemini güçlendirirler (Castagliuolo vd., 1999).

2.3. Probiyotiklerin Sağlık Üzerine Etkileri

Probiyotik bakteriler bağırsaktaki pH’yı düşürerek, birçok minerallerin (kalsiyum, magnezyum, demir vb) çözünmesinde ve emiliminde katkı sağlamaktadır. Bununla beraber, kalsiyum-kısa zincirli yağ asitlerinin etkileşimiyle minerallerin organizmada emilimini artırabilir. Uzun süreli tüketildiğinde, kemik oranını artırarak osteoporoz riskini azaltabilirler.

Prokarsinojenik enzim 7 α -hidroksilaz ve introredüktaz aktivitesinde azalmaya neden olarak bağırsak sağlığını desteklerler (Lamprecht & Lipkin, 2003).

Bifidobacterium spp. sayılarının azaldığı yaşlı bireylerde probiyotik uygulamasının, zararlı bakterilerin yerine geçerek kabızlık gibi bağırsak sorunlarını gidermekte oldukça etkili olduğu görülmüştür. Probiyotik takviyeleri, bebeklerde probiyotik sayısını artırarak gıda alerjilerini önlemede de etkili olabilirler (Ishibashi & Shimamura, 1993). Ayrıca, probiyotiklerin patojen bakteri çoğalmasını önleme, laksatif etki yapma, ishal riskini düşürme, serum trigliserid düzeylerini düşürme, postprandial glukoz ve insülin düzeylerini düşürme gibi avantajları vardır (Coşkun, 2006).

Sindirim sisteminde bulunan mikrofloranın insan ve hayvan sağlığı üzerinde önemli bir rolü vardır. Probiyotik bakterilerin antimikrobiyal ve antialerjik etkileri bilinmektedir (Chandan, 1997).

2.3.1. Probiyotiklerin Faydalı Etkileri

Probiyotiklerin Fonksiyonel ve hastalık riskini azaltıcı etkiler açısından probiyotiklerin performansı şu şekildedir (Berner & O'donnell, 1998; Vaughan vd., 1999; Roberfroid, 2000; Zubillaga vd., 2001; Holzapfel & Schillinger, 2002):

- Laktoz metabolizmasının artırılması
- Bağırsak florasında olumlu etkisi
- Sindirim sistemindeki enfeksiyonlara karşı etkisi
- *Helicobacter pylori* gelişiminin önlenmesi
- Bağışıklık sisteminin iyileştirilmesi
- Antikanserojen etki
- Antialerjik etki
- Serum kolesterol düzeyinin azaltılması
- Sinir sisteminde olumlu etki
- Vitamin üretimi, minerallerin ve iz elementlerin emilimi ve nemli sindirim enzimleri (örneğin, β -galaktosidaz) üretimi
- Transport stresinin önlenmesi

3. Sonuç

Dünya genelinde fonksiyonel gıda katkısı olarak probiyotik kullanımı oldukça yaygındır. Özellikle yoğurt veya kefir gibi süt ürünleriyle ve ticari

probiyotik suşlarıyla insan ve hayvan beslenmesinde yoğun bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca probiyotiklerin, insan ve hayvan sağlığını korumada gastrointestinal ve immün sistem üzerindeki etkileri nedeniyle birçok hastalığın tedavisinde kullanımı giderek artmaktadır. Ancak, probiyotikler bağırsaklarda geçici süreliğine kolonize olduğundan düzenli olarak kullanılmasına özen gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

- Altunatmaz, S. S., Kahraman, T., & Aksu, F. Y. (2010). Probiyotik gıdalar ve insan sağlığı üzerindeki etkileri. *Journal of Anadolu Bil Vocational School of Higher Education*, 19(90), 90-95.
- Anonim. (1992). *TS 9778 Boza standardı, Türk Standartları Enstitüsü, Ankara.*
- Anonim. (2006). *Probiotics. www.fda.gov, 07.10.2010.*
- Anonim. (2007). *Kefir, Milli Eğitim Bakanlığı, Megep projesi, Ankara.*
- Arica, S. G., Arica, V., & Özer C. (2012). Çocukluk çağında üst solunum yolu enfeksiyonu tedavi ve korunmasında probiyotik kullanımı. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care*, 6(2), 22-29.
- Aziz Mousavi, S. M. A., Hosseini, H. M., & Mirhosseini, S. A. (2018). A Review of Dietary Probiotics in Poultry. *Journal of Applied Biotechnology Reports*, 5(2), 48-54. <https://doi.org/10.29252/JABR.05.02.02>
- Berner, L. A., & O'donnell, J. A. (1998). Functional Foods and Health Claims Legislation: Applications to Dairy Foods. *International Dairy Journal*, 8(5), 355-362. [https://doi.org/10.1016/S0958-6946\(98\)00058-2](https://doi.org/10.1016/S0958-6946(98)00058-2)
- Butel, M.-J. (2014). Probiotics, gut microbiota and health. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 44(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.10.002>
- Can, Ö. P. (2007). Probiyotik Mikroorganizmaların Yararları. *Fırat Üniversitesi Doğu Araştırmaları Dergisi*, 5(2), 107-110.
- Castagliuolo, I., Riegler, M. F., Valenick, L., LaMont, J. T., & Pothoulakis, C. (1999). *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infection and Immunity*, 67(1), 302-307. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.1.302-307.1999>
- Chandan. (1997). *Dairy-Based ingredients*. In *Gluten-free cereal products and beverages*, Academic Press.
- Coşkun, Turgay. (2006). Pro-, Pre-ve Sinbiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 49, 128-148.
- De Vuyst, L., Falony, G., & Leroy, F. (2008). Probiotics in fermented sausages. *Meat Science*. 80(1), 75-78. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2008.05.038>
- Doğan, M. (2011). Probiyotik bakterilerin etki mekanizması. *Anadolu Bil Meslek Yüksekokulu Dergisi* 21, 98-104.
- Gültekin, M. (2004). Probiyotikler. *Ankem Dergisi*, 18(2), 87-89.
- Holzapfel, W. H., & Schillinger, U. (2002). Introduction to pre- and probiotics. *Food Research International*, 35(2-3), 109-116. [https://doi.org/10.1016/S0963-9969\(01\)00171-5](https://doi.org/10.1016/S0963-9969(01)00171-5)
- Ishibashi, N., & Shimamura, S. (1993). Bifidobacteria research and development in Japan. *Food Technology June*, 126-136.
- Kalantzopoulos, G. (1997). Fermented products with probiotic qualities. *Anaerobe*, 3(2-3), 185-190.

- Kuter, E., Gümüş, H., Karakaş, Oğuz, F. (2020) Probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak sağlığı üzerine etkileri. In *Türkiye Klinikleri Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları*, Türkiye Klinikleri, Ankara, 231-36.
- Lamprecht, S. A., & Lipkin, M. (2003). Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: Molecular mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, 3(8), 601-614. <https://doi.org/10.1038/NRC1144>
- Prado, M. R., Blandón, L. M., Vandenberghe, L. P., Rodrigues, C., Castro, G. R., Thomaz-Soccol, V., & Soccol, C. R. (2015). Milk kefir: composition, microbial cultures, biological activities, and related products. *Frontiers in microbiology*, 6, 1177. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01177>
- Reid, G., Jass, J., Sebulsky, M. T., & McCormick, J. K. (2003). Potential Uses of Probiotics in Clinical Practice. *Clinical Microbiology Reviews*, 16(4), 658-672. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.4.658>
- Roberfroid, MB. (2000). Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am. J. Clin. Nutr.* 71, 16825-16875.
- Sağdıç, O., Küçüköner, E., & Özçelik, S. (2003). *Probiyotik ve Prebiyotiklerin Fonsiyonel Özellikleri*.
- Samona, A., & Robinson, R. K. (1994). Effect of yogurt cultures on the survival of bifidobacteria in fermented milks. *International Journal of Dairy Technology*, 47(2), 58-60. <https://doi.org/10.1111/J.1471-0307.1994.TB01273.X>
- Şanlıer, Nevin. (2019). Probiyotikler, Prebiyotikler ve Diabetes Mellitus. *Klinik Tıp Aile Hekimliği*, 11(2), 63-70.
- Vaughan, E. E., Mollet, B., & Devos, W. M. (1999). Functionality of probiotics and intestinal lactobacilli: light in the intestinal tract tunnel. *Current Opinion in Biotechnology*, 10(5), 505-510. [https://doi.org/10.1016/S0958-1669\(99\)00018-X](https://doi.org/10.1016/S0958-1669(99)00018-X)
- Whelan, K. (2011). Probiotics and prebiotics in the management of irritable bowel syndrome: A review of recent clinical trials and systematic reviews. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 14(6), 581-587. <https://doi.org/10.1097/MCO.0B013E32834B8082>
- Williams, NT. (2010). Probiotics. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 67(6), 449-458. <https://doi.org/10.2146/ajhp090168>
- Zubillaga, M., Weill, R., Postaire, E., Goldman, C., Caro, R., & Boccio, J. (2001). Effect of probiotics and functional foods and their use in different diseases. *Nutrition Research*, 21(3), 569-579. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(01\)00281-0](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(01)00281-0)

Hayvancılıkta Probiyotik Kullanımının Fayda-Maliyet İlişkisi

Mehmet Küçükoflaz¹

Erol Aydın²

Özet

Hayvan beslemede günümüzde temel besin ihtiyaçlarının sağlanmasının yanı sıra büyümeyi teşvik etmek (yemden yararlanma, canlı ağırlık artışı), süt verimi, döl verimi ve hayvansal ürün kalitesinin artırmak gibi ekonomik faktörlerin iyileştirilmesi amacıyla alternatif yem katkı maddeleri kullanılmaktadır. Alternatif yem katkı maddeleri olan probiyotikler, prebiyotikler, bitki ekstraktları ve enzimler kullanılmaktadır. Probiyotikler hayvan yetiştiriciliğinde büyümeyi destekleyici, verimi artırıcı, hastalık ve ölüm oranlarını azaltıcı etki yaparak işletmelerde girdilerin azaltılmasını, çıktılarının artırılmasını sağlamaktadır. Bu nedenle, işletmelerin karlı ve kaliteli üretim yapması için ekonomik açıdan düşük maliyet ve yüksek gelir getirecek ürünleri tercih etmeleri gerekmektedir. Bu şekilde yapılacak üretimler hem işletme ekonomilerini hem de ulusal ekonomileri kalkındıracaktır.

1. Giriş

Dünyada 2050 yılında insan nüfusunun 9 milyar civarına ulaşacağı tahmin edilirken, sürekli artan bu insan nüfusunun bir sonucu olarak hem bitkisel hem de hayvansal kaynaklı gıdalara olan talepte artmaktadır (Adesogan vd., 2020, Benali vd., 2019). Bundan dolayı gıda üretiminin yoğunlaştırılmasına, aynı zamanda üretim maliyetlerinin düşürülmesine, yüksek kalite ve güvenlik standartlarına (hem insanlar hem de hayvanlar için) uygun çözümler aranmaktadır (Alexandratos & Bruinsma, 2012; Markowiak & Ślizewska, 2018).

1 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği Anabilim Dalı, Kars, Türkiye, mehmetoflaz38@gmail.com, 0000-0003-3256-4735

2 Prof. Dr., Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Hayvan Sağlığı Ekonomisi ve İşletmeciliği Anabilim Dalı, Kars, Türkiye, dr-erolaydin@hotmail.com, 0000-0001-8427-5658

Hayvansal gıdaya olan talebin karşısında yeterli arzın sağlanabilmesi için hayvansal üretimin sekteye uğramadan başarılı bir şekilde gerçekleşmesi gerekmektedir. Hayvancılık endüstrisinin başarısını belirleyen tüm faktörler arasında en önemlisi, hayvanların genetik potansiyelini gerçekleştirmeyi mümkün kılan hiç şüphesiz hayvan beslemedir. Hayvan beslemede ise günümüzde temel besin ihtiyaçlarının sağlanmasının yanı sıra büyümeyi teşvik etmek (yemden yararlanma, canlı ağırlık artışı), süt verimi, döl verimi ve hayvansal ürün kalitesinin artırmak gibi ekonomik faktörlerin iyileştirilmesi amacıyla alternatif yem katkı maddeleri kullanılmaktadır. Alternatif yem katkı maddeleri sayesinde özellikle süt sığırcılığında asıl gelir kaynağı olan süt veriminin artırılmasının yanı sıra yılda bir buzağı hedefine ulaşılması ile hayvancılık daha karlı bir şekilde sürdürülebilecektir. Ayrıca alternatif yem katkı maddelerinin hayvanlarda birden çok mekanizmayı etkilenmesinden dolayı, hastalık ve ölüm oranlarının azaltılmasında, hasta hayvanlarda hastalıklı gün sayısının düşürülmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (Patel vd., 2015; Markowiak & Ślizewska, 2018). İşletmelerde görülen hastalıklardan dolayı ilaç, aşı, veteriner hekim, ilave işçilik gibi tedavi masrafları oluşurken, büyüme geriliğinden ve gelecekteki performans değerlerinin (damızlıkta kullanma yaş, ilkine buzağılama yaşı, süt verimi vb.) sağlıklı olan hayvanların gerisinde (optimumdan uzaklaşmak) kalmasından dolayı işletme geliri azalacaktır. Ölen hayvanlarda ise tedavi masraflarına ilave olarak ölen hayvan bedeli işletmenin masraflarının artmasına ve gelirinin azalmasına neden olurken, o hayvanın dünyaya gelmesi için kullanılan kaynaklar israf olacaktır.

Hastalıkların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal ajanlar işletmelerin tedavi masraflarının artmasına, hayvansal ürünlerde kalıntı bırakmasından ötürü işletme gelirinin azalmasına ve mikroorganizmalarda gelişecek direnç sonucu (WHO, 2018) gelecekte hastalık ve ölüm oranlarının artmasına neden olurken, alternatif yem katkı maddeleri bu olumsuzlukların önüne geçilmesinde fayda sağlayacaktır. Alternatif yem katkı maddeleri aynı zamanda hayvan sağlığı için kullanılan antibiyotiklerin dolaylı yoldan tüketici sağlığına olan olumsuz etkilerini azaltması ile küresel bazda sağlık harcamalarının düşürülmesine yardımcı olacaktır (Markowiak & Ślizewska, 2018). Günümüzde alternatif yem katkı maddeleri olan probiyotikler, prebiyotikler, bitki ekstraktları ve enzimler kullanılmaktadır. Ancak yem katkı maddelerinin hayvan yetiştiriciliğinde kullanım kararı; uygulama kolaylığına, hayvan yetiştirme maliyetlerinde eş zamanlı bir artış olmaksızın üretim performansı (verim özellikleri) ile ürün kalitesini iyileştirmesine (et, süt, yumurta vb.), hayvancılığa yenilikçi teknoloji getirmesine ve böylece beklenen genel karı artırmaya yönelik potansiyel faydalar sağlayarak üreticileri ikna etmesine bağlıdır. Aksi takdirde işletmeler tarafından ekonomik yönden

katkı sunmayacak bir maddenin kullanılmasının etkisi ne olursa olsun tercih edilmeyeceği aşikârdır. Çünkü hayvancılık minimum maliyetle maksimum gelir sağlanması ve dolayısıyla mümkün olduğunca yüksek kar elde edilmek amacıyla yapılmaktadır.

Son zamanlarda hayvancılıkta kullanılmak için geniş bir ticari yem katkı maddesi (probiyotik ve prebiyotik) yelpazesi bulunmaktadır (Kocaoğlu Güçlü & Kara, 2009; Küçükoflaz vd., 2022). Bu yem katkı maddeleri genellikle subterapötik dozlarda kullanılmaktadır. Genel olarak, yem katkı maddelerinin maliyeti, ticari şirkete ve üründeki aktif maddelere bağlı olarak kg başına 1 \$ ile 20 \$ arasında değiştiği bildirilmektedir (Young, 2023). Hayvan yetiştiriciliğinde ilave küçük üretim maliyetlerine neden olabilecek yem katkı maddelerinin kullanılması ile ticari işletmelerde büyüme performansı ve yemden yararlanma oranı artırılırsa, üretim maliyetlerinin düşmesi muhtemel olduğu gibi hayvanların hastalığa karşı dirençli olmasından dolayı hayvanlar pazarlanabilir boyuta gelene kadar hayatta kalabilecek ve dolayısıyla genel üretim maliyetleri büyük ölçüde azaltılabilecektir (Markowiak & Ślizewska, 2018).

Probiyotiklerin hayvanlar üzerinde olumlu etkilerinin olduğunu bildiren ve halen yeni etkilerinin araştırılmasının yapıldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin, yapılan bazı çalışmalarda probiyotiklerin kümes hayvanlarında patojenik mikroorganizmaların kontrolünü sağladığı, bu sayede *Salmonelloz*, *Camphilobakteriyoz* veya *Koksidiyoz* gibi hastalıkları önleyebildiği bildirilmektedir (Zhang & Kim 2014; Lei vd., 2015; Bajagai vd., 2016). Özellikle enterotoksik *E. Coli*, *Salmonella*, *Rota-Corana*, *Cryptosporidium* gibi etkenler ishal enfeksiyonlarına, büyüme hızının yavaşlamasına/gerilemesine, tedavi-veteriner maliyetlerinin artmasına ve ölümlerin görülmesiyle birlikte işletmelerde ekonomik kayıplara neden olmaktadır (Fairbrother vd., 2005). Probiyotiklerin sadece ishal sıklığını azaltmada değil, seyrini hafifletmede olumlu etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Markowiak & Ślizewska, 2018). Torres-Rodriguez vd., (2007) hindilerde probiyotik kullanımının ekonomik etkisini incelediği çalışmada, probiyotik kullanılan gruplarda hayvan başına üretim maliyetinin daha düşük ve kontrol grubuna göre daha yüksek günlük canlı ağırlık artışı ve yemden yararlanma oranının olduğu tespit etmişlerdir. Anjum vd., (2005) broylerlerde yaptıkları çalışmada probiyotik takviyesi yapılan grubun kontrol grubuna göre daha yüksek canlı ağırlık ve yemden yararlanma oranı ile karlılık sağladığını bildirmişlerdir. Rosen (1995), büyüme dönemindeki broyler diyetine eklenen probiyotiklerin kanatlı başına yıllık net karı 60 £ artırdığını bildirilmiştir. Ayrıca Gutierrez-Fuentes vd., (2013), ticari laktik asit bakterisi bazlı bir probiyotiğin (FloraMax-B11) etçi piliçlerin canlı ağırlığında artış ve

yemden yararlanma oranında iyileşme gösterdiğini ve maliyet-fayda analizi yaptıklarında ise probiyotik için harcanan her 1 \$ karşısında 22,6 \$ kazanç sağlandığını bildirmişlerdir (Al-Khalaifah, 2018).

Küçükoflaz vd., (2022) yaptıkları çalışmada probiyotiklerin tedavi maliyetini 4,4 \$'dan 1,8 \$'a düşürdüğünü ve karlılığı %6 civarında artırdığını bildirmişlerdir.

Probiyotiklerin mastitis gibi süt endüstrisinde çok büyük ekonomik kayıplara neden olan hastalıkların azaltılmasında kullanıldığını bildiren çalışmalara da rastlanmaktadır (Angelopoulou vd., 2019; Pellegrino vd., 2019; Kober vd., 2022). Mastitisin neden olduğu ekonomik kayıplar, tedavi, üretim kaybı, ürün kalitesindeki değişiklikler, atılan süt, ekstra işçilik, itlaf, kötü hayvan refahı ve diğer hastalık riskleri şeklinde ifade edilmektedir (Fukuyama vd., 2020; Islam vd., 2020; Hasan vd., 2022). Küresel süt endüstrilerinde mastitise bağlı toplam yıllık maliyetin 19,7 ila 32 milyar \$ olduğu tahmin edilmektedir (Liang vd., 2017). Mastitise bağlı yıllık ekonomik kayıpların ABD'de 2 milyar \$ (Liang vd., 2017), Kanada'da 0,31 milyar \$ (Aghamohammadi vd., 2018), Kolombiya'da 0,8 milyar \$ (Romero vd., 2018), Avustralya'da 1,3 milyar \$ (Hillerton & Berry, 2005; Dego, 2020), AB'de ~1,55 milyar \$ (Hillerton & Berry, 2005), Japonya'da ~0,77 milyar \$ (Iweka vd., 2020; Takahashi, 2005), Bangladeş ~0,002 milyar \$ (Bari vd., 2014) ve Hindistan'da ~0,8 milyar \$ (Bardhan, 2013) olduğu bildirilmektedir. Tek bir klinik mastitis vakasının, 128 \$ ile 444 \$ arasında değişen bir ekonomik kayba yol açmakta olduğu bildirilmiştir (Rollin ve vd., 2015; Huijps vd., 2018). Bu olumsuz etkilerin azaltılmasında/önlenmesinde bitkisel tedavi, homeopati ve aşılama gibi koruyucu yöntemlerle karşılaştırıldığında, probiyotiklerin maliyet ve etkinlik açısından daha üstün bir etkinliğe sahip olabileceği bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda probiyotiklerin hayvanların süt verimini ve kalitesini artırdığı bildirilmiştir (Vibhute vd., 2011; Tristant & Moran, 2015). Artan süt miktarı doğrudan işletme gelirini artırırken her ne kadar ülkemizde üreticiler tarafından süt satışları süt kalitesine göre yapılmasa da süt kalitesinin yüksek olması dolaylı yoldan katma değeri yüksek ürünlerin (süt yağ oranının yüksek olması tereyağı kaymak vb. ürün elde edilmesini sağlayacaktır) elde edilmesini sağlayacağından işletme gelirlerini artıracaktır. Probiyotik uygulamaları, aynı zamanda ruminantlar tarafından doğaya salınan metan gazı emisyonları gibi olumsuz çevresel sonuçlarını en aza indirerek (Kulkarni & Chethan, 2020) çevre kirliliğinin küresel ekonomiye ilave yük oluşturmaya engel olacaktır (Kober vd.,2022).

Probiyotiklerin sütten kesilmiş domuz yavrularında büyüme performansı, kan parametreleri ve IgG stimülasyonu üzerine yararlı etkilerinin olduğunu bildirilmiştir. Bu probiyotiklerin sütten kesim sonrası ishal sendromları riskini azaltarak, domuz yetiştiriciliğine ve dolayısıyla domuz endüstrisinin ekonomisine olumlu katkı sağlayacağı bildirilmiştir (Aiyegoro vd., 2017).

Kukhareno & Fedorova, (2020) yaptıkları çalışmada hayvanlara probiyotik “Intestevit” uyguladıkları gruplarda %23,4-25,9 oranında daha yüksek ekonomik katkı sağladığını bildirmişlerdir.

Su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanılan probiyotiklerin etkileri; patojen mikroorganizmaların baskılanması, bağışıklığın güçlendirilmesi, büyümenin uyarılması, stres toleransının iyileştirilmesi, ölüm oranının azaltılması ve yetiştiriciliğin ekonomik açıdan karlı olarak yapılması şeklinde sıralanabilir (Gatesoupe 1999; Balcázar vd., 2006; Merrifield vd., 2010; Nayak 2010; Dimitroglou vd., 2011).

Hayvancılıkta probiyotikler kullanılırken genellikle aşağıda belirtildiği gibi kısmi bütçe analizi yapılarak işletmeler için kullanılacak probiyotiklerin ekonomik yönden değerlendirilmesinde fayda bulunmaktadır. Kısmi bütçe analizi ise aşağıda formüller ile hesaplanmaktadır (Hady vd., 1994; Lessley vd., 2023).

Kısmi Bütçe Analizi: (İlave gelir + Azalan maliyet) – (Azalan gelir + İlave maliyet)

Hayvanlara verilecek olan alternatif yem katkı maddesi (probiyotik, bitki ekstratları vs.) yukarıda yapılan hesaplama sonucunda, sonuç (+) çıkarsa hayvanlara bu yem katkı maddesi verilebilir, (-) çıkarsa bu yem katkı maddesi işletmeyi ekonomik açıdan zarara uğratacağından dolayı kullanmaması kararı verilmelidir.

2. Sonuç

Sonuç olarak, karlı ve kaliteli üretim yapmayı amaçlayan işletmelerin hayvan beslemede kullanacakları yem katkı maddelerini (probiyotik vs.) seçerken, başta ekonomik açıdan düşük maliyet ve yüksek gelir getirecek ürünleri tercih etmeleri gerekmektedir. Bu şekilde yapılacak üretimler hem işletme ekonomilerini hem de ulusal ekonomileri kalkındıracaktır.

KAYNAKLAR

- Adesogan, A. T., Havelaar, A. H., McKune, S. L., Eilittä, M. & Dahl, G. E. (2020). Animal Source Foods: Sustainability Problem or Malnutrition and Sustainability Solution? Perspective matters, *Global Food Security*, 25, 100325. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gfs.2019.100325>.
- Aghamohammadi, M., Haine, D., Kelton, D. F., Barkema, H. W., Hogeveen, H., Keefe, G. P., & Dufour, S. (2018). Herd-level mastitis-associated costs on Canadian dairy farms. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 100. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00100>
- Aiyegoro, O., Dlamini, Z., Okoh, A., & Langa, R. (2017). Effects of probiotics on growth performance, blood parameters, and antibody stimulation in piglets. *South African Journal of Animal Science*, 47(6), 766-775. DOI: <https://doi.org/10.4314/sajas.v47i6.4>
- Alexandratos, N., and J. Bruinsma. 2012. World agriculture towards 2030/2050: the 2012 revision. ESA Working paper No. 12-03. Rome, FAO. DOI: <https://doi.org/10.22004/ag.econ.288998>
- Al-Khalaifah, H. S. (2018). Benefits of probiotics and/or prebiotics for antibiotic-reduced poultry. *Poultry Science*, 97(11), 3807-3815. DOI: <https://doi.org/10.3382/ps/pey160>
- Angelopoulou, A., Warda, A. K., Hill, C., & Ross, R. P. (2019). Non-antibiotic microbial solutions for bovine mastitis—live biotherapeutics, bacteriophage, and phage lysins. *Critical Reviews in Microbiology*, 45(5-6), 564-580. DOI: <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1648381>
- Anjum, M. I., Khan, A. G., Azim, A., & Afzal, M. (2005). Effect of dietary supplementation of multi-strain probiotic on broiler growth performance. *Pakistan Veterinary Journal*, 25(1), 25-29.
- Bajagai, Y. S., Klieve, A. V., Dart, P. J., & Bryden, W. L. (2016). Probiotics in animal nutrition: production, impact and regulation. FAO.
- Balcázar, J. L., De Blas, I., Ruiz-Zarzuola, I., Cunningham, D., Vendrell, D., & Múzquiz, J. L. (2006). The role of probiotics in aquaculture. *Veterinary Microbiology*, 114(3-4), 173-186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2006.01.009>
- Bardhan, D. (2013). Estimates of economic losses due to clinical mastitis in organized dairy farms. *Indian Journal of Dairy Science*, 66(2), 168-172.
- Bari, M. S., Alam, M., Uddin, M., & Rahman, M. K. (2014). Prevalence and associated risk factors of bovine clinical mastitis in Patiya upazila under Chittagong district of Bangladesh. *International Journal of Natural Sciences*, 4(1), 5-9.
- Benali, M., Hamad, T. & Hamad, Y. (2019). Experimental Study of Biogas Production from Cow Dung as an Alternative for Fossil Fuels, Jour-

- nal of Sustainable Bioenergy Systems, 9(3): 91-97. DOI: <https://doi.org/10.4236/jsbs.2019.93007>
- Dimitroglou, A., Merrifield, D. L., Carnevali, O., Picchiatti, S., Avella, M., Daniels, C., ... & Davies, S. J. (2011). Microbial manipulations to improve fish health and production—a Mediterranean perspective. *Fish & Shellfish Immunology*, 30(1), 1-16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2010.08.009>
- Fairbrother, J. M., Nadeau, É., & Gyles, C. L. (2005). *Escherichia coli* in postweaning diarrhea in pigs: an update on bacterial types, pathogenesis, and prevention strategies. *Animal Health Research Reviews*, 6(1), 17-39. DOI: <https://doi.org/10.1079/AHR2005105>
- Fukuyama, K., Islam, M. A., Takagi, M., Ikeda-Ohtsubo, W., Kurata, S., Aso, H., ... & Kitazawa, H. (2020). Evaluation of the immunomodulatory ability of lactic acid bacteria isolated from feedlot cattle against mastitis using a bovine mammary epithelial cells in vitro assay. *Pathogens*, 9(5), 410. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9050410>
- Gatesoupe, F.J. (1999). The use of probiotics in aquaculture. *Aquaculture*, 180(1-2), 147-165. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0044-8486\(99\)00187-8](https://doi.org/10.1016/S0044-8486(99)00187-8)
- Gutierrez-Fuentes, C. E., L. A. Zuniga-Orozco, J. L. Vicente, X. Hernandez-Velasco, A. Menconi, V. A. Kuttappan, G. Kallapura, J. D. Latorre, S. Layton, and B. M. Hargis. 2013. Effect of a Lactic Acid Bacteria Based Probiotic, FloraMax-B11® , On performance, bone qualities and morphometric analysis of broiler chickens: an economic analysis. *International Journal of Poultry Science Sci.* 12:322. DOI: <https://dx.doi.org/10.4172/bs0.1000113>
- Hady PJ, Lyoyd JW, Kaneene JB, Skidmore AL (1994): Partial budget model for reproductive programs of dairy farm businesses. *Journal of Dairy Science*, 77: 482-491. DOI: [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(94\)76976-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(94)76976-9)
- Hasan, M. S., Kober, A. K. M. H., Rana, E. A., & Bari, M. S. (2022). Association of udder lesions with subclinical mastitis in dairy cows of Chattogram, Bangladesh. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, 10(2), 226-235. DOI: <http://dx.doi.org/10.17582/journal.aavs/2022/10.2.226.235>
- Hillerton, J. E., & Berry, E. A. (2005). Treating mastitis in the cow—a tradition or an archaism. *Journal of Applied Microbiology*, 98(6), 1250-1255. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2005.02649.x>
- Huijps, K., Lam, T. J., & Hogeveen, H. (2008). Costs of mastitis: facts and perception. *Journal of Dairy Research*, 75(1), 113-120. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0022029907002932>
- Islam, M. A., Rony, S. A., Kitazawa, H., & Rahman, A. A. (2020). Bayesian latent class evaluation of three tests for the screening of subclinical capri-

- ne mastitis in Bangladesh. *Tropical Animal Health and Production*, 52, 2873-2881. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11250-020-02263-0>
- Iweka, P., Kawamura, S., Mitani, T., Kawaguchi, T., & Koseki, S. (2020). Online milk quality assessment during milking using near-infrared spectroscopic sensing system. *Environmental Control in Biology*, 58(1), 1-6. DOI: <https://doi.org/10.2525/ecb.58.1>
- Kober, A. H., Saha, S., Islam, M. A., Rajoka, M. S. R., Fukuyama, K., Aso, H., ... & Kitazawa, H. (2022). Immunomodulatory Effects of Probiotics: A Novel Preventive Approach for the Control of Bovine Mastitis. *Microorganisms*, 10(11), 2255. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms10112255>
- Kocaoğlu Güçlü BK., & Kara, K. (2009). Ruminant beslemede alternatif yem katkı maddelerinin kullanımı: 1. probiyotik, prebiyotik ve enzim. *Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 6(1), 65-75.
- Kukharensko, N., & Fedorova, A. (2020). Probiotics in animal farming of the Amur region. In *E3S Web of Conferences* (Vol. 203, p. 01003). EDP Sciences.
- Kulkarni, N. A., & Chethan, H. S. (2020). Ruminant probiotics-An overview. *Intas Polivet*, 21(2), 333-335.
- Küçükoflaz, M., Özbek, V., Sarıözkan, S., Kocaoğlu Güçlü, B., & Kara, K. (2022). Growth Performance, Ruminant Volatile Fatty Acids, Health Status and Profitability in Calves Fed with Milk Supplemented with Probiotics. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28. DOI: <https://doi.org/10.9775/kvfd.2022.27203>
- Lei, X., Piao, X., Ru, Y., Zhang, H., Péron, A., & Zhang, H. (2015). Effect of *Bacillus amyloliquefaciens*-based direct-fed microbial on performance, nutrient utilization, intestinal morphology and cecal microflora in broiler chickens. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, 28(2), 239. DOI: <https://doi.org/10.5713/ajas.14.0330>
- Lessley BV, Johnson DM, Hanson JC (2023): Using the partial budget to analyze farm change. Erişim adresi: <http://extension.umd.edu/publications/pdfs/fs547.pdf>. Erişim tarihi: 12.09.2023.
- Liang, D.; Arnold, L.M.; Stowe, C.J.; Harmon, R.J.; Bewley, J.M. Estimating US dairy clinical disease costs with stochastic simulation model. *Journal of Dairy Science* 2017, 100, 1472–1486. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11565>
- Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2018). The role of probiotics, prebiotics and synbiotics in animal nutrition. *Gut Pathogens*, 10(1), 1-20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13099-018-0250-0>
- Merrifield, D. L., Dimitroglou, A., Foey, A., Davies, S. J., Baker, R. T., Børgwald, J., ... & Ringø, E. (2010). The current status and future focus of

- probiotic and prebiotic applications for salmonids. *Aquaculture*, 302(1-2), 1-18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2010.02.007>
- Nayak, S. K. (2010). Probiotics and immunity: a fish perspective. *Fish & Shellfish Immunology*, 29(1), 2-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2010.02.017>
- Patel, S., Shukla, R., & Goyal, A. (2015). Probiotics in valorization of innate immunity across various animal models. *Journal of Functional Foods*, 14, 549-561. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.02.022>
- Pellegrino, M. S., Frola, I. D., Natanael, B., Gobelli, D., Nader-Macias, M. E., & Bogni, C. I. (2019). In vitro characterization of lactic acid bacteria isolated from bovine milk as potential probiotic strains to prevent bovine mastitis. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 11, 74-84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9383-6>
- Rollin, E., Dhuyvetter, K. C., & Overton, M. W. (2015). The cost of clinical mastitis in the first 30 days of lactation: An economic modeling tool. *Preventive Veterinary Medicine*, 122(3), 257-264. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.11.006>
- Romero, J., Benavides, E., & Meza, C. (2018). Assessing financial impacts of subclinical mastitis on Colombian dairy farms. *Frontiers in Veterinary Science*, 5, 273. DOI: <https://doi.org/10.3389/fvets.2018.00273>
- Rosen, G. D. (1995). Antibacterials in poultry and pig nutrition. *Biotechnology in Animal Feeds and Animal Feeding*, 172, 143.
- Takahashi, H. (2005). Early diagnosis and cytokine therapy of subclinical mastitis in dairy cows. In *Proceedings of Japanese Society for Animal Nutrition and Metabolism (Japan)*.
- Torres-Rodriguez, A., Donoghue, A. M., Donoghue, D. J., Barton, J. T., Tellez, G., & Hargis, B. M. (2007). Performance and condemnation rate analysis of commercial turkey flocks treated with a *Lactobacillus* spp.-based probiotic. *Poultry Science*, 86(3), 444-446. DOI: <https://doi.org/10.1093/ps/86.3.444>
- Tristant, D., & Moran, C. A. (2015). The efficacy of feeding a live probiotic yeast, Yea-Sacc®, on the performance of lactating dairy cows. *Journal of Applied Animal Nutrition*, 3, e12. DOI: <https://doi.org/10.1017/jan.2015.10>
- Vibhute, V. M., Shelke, R. R., Chavan, S. D., & Nage, S. P. (2011). Effect of probiotics supplementation on the performance of lactating crossbred cows. *Veterinary World*, 4(12), 557. DOI: <https://doi.org/10.5455/vetworld.2011.557-561>
- WHO, World Health Organisation 2018. Antimicrobial resistance. Erişim adresi: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Erişim Tarihi: 10.07.2023.

- Young, T. M. 2023. Beta Glucan Better Immunity. Available at http://youngagain.com/store/cart.php?m=product_detail&p=17, Accessed on 10.08.2023.
- Zhang, Z. F., & Kim, I. H. (2014). Effects of multistrain probiotics on growth performance, apparent ileal nutrient digestibility, blood characteristics, cecal microbial shedding, and excreta odor contents in broilers. *Poultry Science*, 93(2), 364-370. DOI: <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03314>

Probiyotiklerin Ruminant Beslemede Kullanımının Hayvansal Üretim Üzerine Etkileri

Mükremin Ölmez¹

Tarkan Şahin²

Özet

Çiftlik hayvanlarının beslenmesinde biyoteknolojik yaklaşımlar hayvan sağlığının, büyüme performansının, verim ve üremenin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Probiyotiklerin kullanımı dünya çapında hayvansal üretiminin karşılaştığı birçok zorluğu en aza indirmiştir. Üretkenliğe yönelik artan talep, sağlıklı hayvanlar ve özellikle antibiyotiklerin kullanımından kaynaklanan gıda güvenliği endişeleri, çevreyi probiyotikler gibi daha güvenli alternatiflere yönlendiren itici güçtür. Hayvan beslemede probiyotiklerin hızla artan kullanımına değinmek için bu bölümde probiyotiklerin hayvan sağlığı, büyümesi ve üretkenliği üzerindeki etkisi tartışılmaktadır. Çiftlik hayvanlarında probiyotik kullanımının gelişmiş büyüme ve ürün kalitesi gibi çeşitli faydaları ilişkilendirilmiştir. Ruminant rasyonlarında kullanılan probiyotik yem katkı maddeleri yaygın olarak mide-bağırsak mikrobiyomunun dengelenmesi, genç ve yetişkin işkembe mikroflorasının düzenlenmesi, sindirimin ve alt sindirim sistemine doğru nitrojen akışının iyileştirilmesi, et ve süt üretiminin artırılması ve üreme performansının yükseltilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Bu bölümde çeşitli probiyotiklerin çeşitli hayvanlar üzerindeki etkileri gözden geçirilecektir. Yaygın olarak kullanılan probiyotik ürünlerin çeşitleri, fonksiyonel özellikleri ve uygulama etkileri, probiyotik ürünlerin geliştirilmesi ve uygulanmasına referans sağlamak amacıyla tartışılacaktır.

1. Giriş

Sürekli artan dünya nüfusu, hayvansal protein ihtiyacının giderek artmasına ve bu da dünya çapında süregelen bir sorun haline gelmiştir

- 1 Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları AD., Kars, Türkiye, mukremin.olmez@hotmail.com, 0000-0002-5003-3383
- 2 Prof. Dr., Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları AD., Kars, Türkiye, tarkants7@hotmail.com, 0000-0003-0155-2707

(FAO, 2015). Ayrıca, düşük kaliteli kaba yemler, ısı stresi, küresel ısınma ile enfeksiyonel ve metabolik hastalıklar gibi çeşitli sorunlar ve kısıtlamalar tropikal canlı hayvan üretimini etkilemektedir (Wanapat vd., 2013; Hernández-Castellano et al., 2019). Ruminantlar, insan gıda zinciri arzına değerli katkılarda bulunarak küresel nüfusun refahı ve geçiminde önemli bir rol oynamaktadır (Wanapat ve ark., 2015). Bu nedenle, özellikle Asya, Afrika ve Latin Amerika'nın başlıca önemli tropikal ülkelerinde hayvancılık üretiminin iyileştirilmesine sürekli ihtiyaç duyulmaktadır. Son elli yılda, sağlık koşulları, genetik seçim, beslenme ve büyüme destekleyicileri ile antibiyotiklerin kullanımındaki gelişmeler sayesinde hayvancılık alanında kayda değer ilerlemeler kaydedilmiştir.

Ruminantlar, diğer otçullara kıyasla enerji üretimi için selülozca zengin yem maddelerini daha verimli bir şekilde kullanmaları için özelleşmiş sindirim sistemine sahip geniş getiren hayvanlardır. (Hassan & Karlı, 2022). Ruminantların ön bağırsağı retikulum, rumen, omasum ve abomasum olmak üzere dört bölüme ayrılmaktadır. Rumen; bakteri, protozoa, mantar gibi çeşitli mikroorganizmalar sayesinde fermantasyon ve sindirimin ana merkezi olarak görev yapmaktadır (Newbold, 1995; Mackie vd., 2000). Rumende temel olarak *Prevotella*, *Selenomonas*, *Streptococcus*, *Lactobacillus* ve *Megasphaera* mikrobiyal grupları bulunmaktadır. Bu gruplar içerisinde en yüksek popülasyona sahip ve sindirimde en önemli rolü üstlenen *Fibrobacter*, *Ruminococcus*, *Butyrivibrio* ve *Bacteroides* sınıflarının yer aldığı bakterilerdir. Bu bakteriler içerisinde ise selüloolitik aktivitesi en yüksek olanları; *Fibrobacter succinogenes*, *Ruminococcus albus* ve *flavefaciens* türleridir. Protozoa türleri olarak ise; *Entodinium*, *Isotricha* ve *Diplodinium* türleri rumen florasında yer almaktadır. Protozoa türleri selüloz ve nişasta sindiriminde görev yapmaktadırlar (Özel & Sariçiçek, 2009). Bu doğal mikroorganizmalarının sindirim görevlerini yerine getirebilmeleri ve sağlıklı bir rumen fizyolojisi için dengeli ve sağlıklı bir şekilde bulunmaları gerekmektedir. Rumen florasında bulunan bu mikroorganizmaların hayvan türü, yaşı, cinsiyeti, fizyolojisi ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterdiği bilinmektedir (Abt & Artis, 2009; Uyeno vd., 2015).

Probiyotikler bağırsak mikrobiyomunu düzenleyip ve dengeleyerek, çiftlik hayvanlarında büyüme ve verimi destekler ve hastalıklara karşı konakçı direncini artırır (Xu vd., 2017). Yakın dönemde yapılan çalışmalarda probiyotiklerin ruminantlar için yem katkısı olarak kullanılmasının büyüme performansını, hayvansal üretimi ve hayvan refahını iyileştirdiğini göstermektedir. Aynı zamanda metan gazı üretimini azalmasında rol oynayarak çevreci etkiler göstermesi tercih sebepleri arasındadır.

Bu bölümde, probiyotiklerin ruminantlarda bağırsak mikrobiyomu üzerine yararları ve bunların hayvansal üretim üzerine etkileri incelenmiştir.

2. Probiyotiklerin Ruminantlarda Performans ve Hayvansal Üretim Üzerine Etkileri

2.1. Sindirilebilirlik ve Büyüme Üzerine Etkileri

Genetik, yaş, beslenme ve cinsiyet gibi hayvanın büyümesini belirleyen çeşitli faktörler (Gerrard & Grant, 2003). Bu faktörler arasında, bir hayvanın büyümesi ve gelişmesi için yeterli bir beslenme planının oluşturulması esastır (Owens vd., 1993). Bir hayvanın yalnızca optimal miktarda yem tüketmesi değil, aynı zamanda yem maddelerinin sindirilebilirliğini artırılması da büyüme için en üst düzeye çıkarmak için oldukça önemlidir.

2.1.1. Yem Tüketimi

Rasyona katkı maddesi ilavesiyle selülitik bakteri aktivitesinin yükselmesi; yem tüketimi ve büyüme performansının artmasının katkı sağlamaktadır (Ma ve diğerleri, 2020; Sharma ve diğerleri, 2018). Probiyotikler rumen pH'sının düzenleyerek selülozunun parçalanmasını ve besinlerin sindirilme derecelerini artırmaya yardımcı olurlar (Chaucheyras-Durand vd., 2012). Buzağılama, rasyon değişiklikleri ve laktasyon gibi stres faktörlerinin yoğun olduğu erken laktasyon döneminde probiyotik kullanımı kuru madde tüketimini artırarak kan glukoz düzeyinin yükselmesine ve buna bağlı performansın iyileşmesine katkı sağlamaktadır (Elghandour vd., 2015).

Süt ineklerinin rasyonlarına canlı maya kuru madde (KM) ve organik madde (OM) tüketiminin kontrol gurubundaki hayvanlara göre sırasıyla; %3,2 ve %4 düzeyinde arttığı bildirilirken (Bitencourt vd., 2011); farklı bir çalışmada da mandaların KM ve OM tüketimleri ile birlikte ham selüloz ve ham protein tüketimlerinin de yükseldiği tespit edilmiştir (Gaafar vd., 2009). *Saccharomyces cerevisiae* ve *Clostridium butyricum* ilaveli rasyonla beslenen keçilerin KM tüketiminin yükseldiği, besin madde sindirilebilirliğini artırarak rumen fermantasyonunu iyileştirdiği dolayısıyla büyüme performansını arttırdığı ortaya konmuştur (Cai vd., 2021).

2.1.2. Besin Maddesi Sindirilebilirliği

Besin maddelerinin verimli bir şekilde sindirilmesi, ruminantlarda hayvansal üretimi artırmada anahtar rol oynamaktadır. Probiyotikler rumende bakteri gelişimini, bilhassa selülitik bakteri gelişimini iyileştirmesi ve gastrointestinal sistemdeki enzim aktivitesini artırmasıyla besinlerin sindirilebilirliğine yardımcı olurlar. Probiyotikler, amonyak ve uçucu yağ

asitlerinin oranının dengeleyerek, rumen asidozunun önüne geçilmesini sağlarlar (Anee vd., 2021; Cai vd., 2021).

Maya (*Saccharomyces cerevisiae*) ilaveli rasyonla beslenen keçilerde kontrol grubundaki hayvanlara göre besin madde sindiriminin arttığı, ruminal amonyak miktarının azaldığı tespit edilmiştir (Abd El-Ghani, 2004). *Lactobacillus acidophilus* ve *Aspergillus awamori* ilavesinin keçilerde KM, OM, ham selüloz, ham protein (HP) ve azotsuz öz madde sindirimini arttırdığı belirlenmiştir (Azzaz vd., 2015). Laktasyondaki Holştayn ineklerinin rasyonlarına *L. acidophilus* ve *Propionibacterium freudenreichii* ilavesiyle, nötral deterjan fiber, asit deterjan fiber ve HP sindirilebilirliğini arttığı rapor edilmiştir (Sharma Bajagai vd., 2016). Probiyotiklerin, siliata protozoonlarının popülasyonunu stimüle ederek rumen pH'sının yüksek ve stabil tutulmasında etkili oldukları ve böylece sindirim enzimlerinin aktivitesini artırdıkları ve böylece fermantasyon ve sindirimi düzenledikleri saptanmıştır (Throne vd., 2009).

2.1.3. Performans

Probiyotiklerin kullanılması, organizmanın homeostazisinde önemli olan bağırsak mikrobiyomunun düzenlenmesine ve büyüme performansının iyileşmesine katkı sağlamaktadır (O'Hara & Shanahan, 2007). Probiyotikler, tekli veya çoklu karışımlar halinde yem katkı maddesi olarak uygulandıklarında hayvanların büyüme performansı üzerine olumlu etkileri görülmektedir. Probiyotiklerin sığır, koyun ve keçide yem tüketimini (YT), canlı ağırlık (CA) ve canlı ağırlık artışını (CAA) iyileştirdiği birçok araştırmada ortaya konmuştur (Worku vd., 2016; Ekwemalor vd., 2017; Adjei-Fremah vd., 2018). Yenidoğan buzağuların gastrointestinal sisteminde sınırlı miktarda bulunan Laktobasillus ve Bifidobakteriler gibi yararlı cinslerin ticari ürünleriyle beslenmesi sonucunda buzağularda büyüme performanslarının arttığı görülmüştür (Kyriakis vd., 1999). Süt inekleri rasyonlarına canlı mayadan oluşan probiyotik uygulamasının CAA ve CA'yı iyileştirdiği belirlenmiştir. Benzer şekilde, koyun ve keçilerde de yapılan çalışmalarda probiyotik ilavesinin ortalama CAA'yı artırdığı tespit edilmiştir. Büyüme performanslarında görülen artışın probiyotik ilavesiyle artan mikrobiyal protein sentezinin daha fazla amino asit üretimini desteklemesiyle açıklanabileceği belirtilmiştir (Erasmus vd., 1992). Ayrıca ruminantlarda selülitik aktivitenin artması ve amonyak üreten mikroorganizmaların azalmasının daha iyi bir canlı ağırlık artışına yol açacağı da bildirilmiştir (Antunović vd., 2006). Rasyona *Pediococcus pentosaceus* ve *Pediococcus acidilactici* ilavesinin süttan kesilen kuzularda, CAA, besi sonu canlı ağırlığı, yemden yararlanma oranı (YYO) ve toplam canlı ağırlık kazancının iyileştiği

rapor edilmiştir (Saleem vd., 2017). Rasyonlarına *Bacillus licheniformis* ilave edilmiş Holştayn ırkı buzağılarda en iyi CA ve CAA değerleri elde edildiği tespit edilmiştir (Kowalski vd., 2009). Bazı araştırma sonuçlarına göre bakteri ve maya karışımlarının (*S. cerevisiae*, *Lactobacillus*, *Aspergillus* ve *Streptococcus*) kuzularda kontrol grubuna göre daha yüksek günlük CAA elde edildiği belirlenmiştir (Hillal vd., 2011). Yine bakteri ve maya karışımlarının etkilerinin incelendiği çalışmalarda da buzağı ve kuzularda CA ve CAA değerlerinin arttığı dolayısıyla performans parametrelerinin geliştiğini ortaya konmuştur (Sahu vd., 2019; Direkvandi vd., 2020).

2.2. Hayvansal Üretim Üzerine Etkileri

2.2.1. Süt Verimi

İnsanların hayvansal protein ihtiyacının karşılanması için süt ve süt ürünleri (yoğurt, peynir, tereyağı) yönelik küresel bir talep bulunmaktadır. Süt üretimini ve içeriğinin kalitesini artırmak amacıyla probiyotikler araştırmacıların ilgi gösterdiği ürünler arasındadır. Bu yolda yapılan çalışmalar, probiyotik takviyesi yapılan inek, manda, koyun ve keçilerin süt verimi ile süt yağ ve protein içeriği gibi fonksiyonel bileşenlerinin miktar ve kalitesinin arttığı bildirmiştir (Nasiri vd., 2019; Ma vd., 2020). *Saccharomyces cerevisiae* maya suşunun süt ineği rasyonlarına ilavesinin, erken laktasyon döneminde süt, süt yağı ve proteini verimlerini iyileştirdiği rapor edilmiştir. Koyunlarda yapılan başka bir çalışmada ise; *Bacillus subtilis* ve *Bacillus licheniformis*'in süt verimi, süt yağı ve proteini konsantrasyonları üzerinde olumlu etki gösterdiği tespit edilmiştir (Kritas vd., 2006; Poppy vd., 2012).

Lehloenya vd. (2008) ve Sun vd. (2011) Süt ineklerine bakteri (*B. Subtilis*, *propionibacteria*) ve maya suşlarını içeren probiyotiklerin verilmesinin süt üretimini, süt yağı, proteini ve laktoz verimini artırdığını, süt somatik hücre sayısını azalttığını bildirmişlerdir. Yine süt ineklerinde yapılan bir çalışmada *S. cerevisiae* ilave edilen ineklerin süt veriminin 42. günde kontrol grubundaki ineklere göre %23 oranında arttığı ve laktasyon pikinin bir hafta uzadığı belirlenmiştir (Ayad vd., 2013). Benzer sonuçlar geç laktasyon döneminde olan koyunların rasyonlarına probiyotik karışımıyla takviyesinin koyunların süt veriminde ve bileşenlerinde artışa yol açtığı tespit edilmiştir (Kafilzadeh vd., 2019). Holştayn ineklerinde *Saccharomyces cerevisia* maya suşu ilavesinin, geçiş ve erken laktasyon döneminde süt verimini ve süt yağı oranını yükselttiği, somatik hücre sayısı ve süt proteini oranını azalttığı bildirilmiştir (Bakr vd., 2015). Geçiş döneminde *Saccharomyces cerevisiae* ve *Enterococcus faecium* karışımının takviye edildiği Holştayn ineklerinin süt verimi ve süt protein oranının arttığı gözlemlenmiştir (Nocek vd., 2003). *Lactobacillus plantarum*

P-8 ve *Lactobacillus casei* içerikli probiyotik katkısının süt ineklerinin süt veriminde %37'lik bir artış oluşturduğu rapor edilmiştir (Xu vd., 2017).

Probiyotiklerin süt verimi ve bileşimi üzerindeki yararlı etkilerinin çoğu, probiyotiklerin selülitik bakterilerin sayısı üzerindeki etkisinden ve rumendeki uçucu yağ asitlerinin miktarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

2.2.2. Et verimi ve Kalitesi

Abdelrahman ve Hunaiti (2008), probiyotik ilave edilen rasyonla beslenen kuzularda daha yüksek karkas randımanı elde etmişlerdir. Laktat kullanan veya laktat üreten bakteriler mermerleşme ve karkas randımanını etkilemediği bildirilmiştir (Ware vd., 1988). Bununla birlikte, keçilerde probiyotik takviyesi sonucunda sırt yağ kalınlığı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek (%2) kalınlığa sahip olduğu rapor edilmiştir (Whitley vd., 2009). Benzer şekilde (Pelicano vd., 2005) probiyotik ilaveli rasyonla beslenen hayvanlarda yağ oranının %11,6 düzeyinde daha yüksek olduğu bildirmiştir. Vücut yağındaki bu artış, vücudun farklı dokularında daha fazla lipogenez ve yağ dağılımının uçucu yağ asitlerinin konsantrasyonundaki artıştan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Et kalitesi, tüketicinin satın alma kararını ve tüketme alışkanlığını etkileyen özellikleri kapsayan bir terimdir. Bu özellikler etin rengi, dokusu ve su tutma kapasitesi gibi parametreler içermektedir [102]. Probiyotikler, hayvanın büyüme ve üretim yeteneklerini geliştirmenin yanı sıra, hem taze hem de işlenmiş et ürünlerinin kalite özellikleri üzerine de olumlu etkiler göstermiştir (Trabelsi vd., 2019; Bis-Souza vd., 2020). Bu etkiler arasında ürün kalitesi ve güvenliğinde iyileşme, raf ömrünün uzatılması (Kumar vd., 2017), duyuşal nitelikler kazandırılması (Rouhi vd., 2013) ve en önemlisi halk sağlığını olumsuz etkilememesi yer almaktadır.

Et rengi, tüketiciler için ürünlerin tazeliğinin ve hijyeninin genel bir göstergesidir (Mancini & Hunt, 2005). Et rengindeki değişiklik, hayvanın ve karkasın hem ölüm öncesi hem de ölüm sonrası muamelesinden etkilenmektedir. Et rengindeki değişiklikler kesim sonrası pH düşüşünün hızı ile büyük ölçüde ilişkilidir (Matarneh vd., 2017). Normalde pH, 7,2'lik başlangıç değerinden 5,6'ya kadar kademeli olarak düşmektedir. Anormal pH düşüşü (pH > 6,0) koyu, sert ve kuru et gibi kusurlu ürünlere neden olmaktadır. Buna karşılık, karkas sıcaklığı hala yüksekken pH'taki hızlı bir düşüş, soluk, yumuşak ve eksüdatif bir et elde edilmesine ve yine kusurlu bir ürüne yol açmaktadır. Bu durumda et, miyogloblin gibi suda çözünür proteinlerle birlikte su salarak soluk ve tatsız bir görünüme sahip olmaktadır (Chmiel vd., 2011). Son yıllarda araştırmacılar tarafından etin renk stabilitesini ve pH'sını

iyileştirmek için probiyotiklerin potansiyel faydaları araştırılmaktadır. Genel olarak etin su tutma yeteneği, etin nihai pH'sı arttıkça artmaktadır. Nihai pH'nın normal aralığı 5,4-5,8 iken, görülebilecek bir artış genellikle etin su tutma kapasitesinde artışla ilişkilendirilmektedir. Bu durum daha yumuşak, daha sulu ve daha sıkı olduğu düşünülen bir ürünle sonuçlanmaktadır (Huff-Lonergan & Lonergan, 2005). Probiyotik kullanımının etin su tutma kapasitesini ve yumuşaklığını iyileştirdiği belirlenmiştir (Liu vd., 2017). Yumuşaklıktaki iyileşmenin yanı sıra, probiyotik takviyesinin oksidatif strese maruz kalan hayvanlarda etin kusurlarının azaltılmasında önemli bir potansiyele sahip olduğu bildirilmiştir. Probiyotik ilaveli rasyonla beslenmiş hayvanlardan üretilen etlerde antioksidan kapasitede artış (Bai vd., 2017), lipit oksidasyonunda (Kim vd., 2016) ve reaktif oksijen türlerinde (Bai vd., 2016) düşüş olduğunu gösteren çalışmalar bu sonuçları desteklemektedir.

Taze et ürünlerinde probiyotik kullanmanın faydalarının yanı sıra, araştırmacılar son zamanlarda fermente et ürünlerinin insan tüketimi için probiyotik taşıyıcısı olarak kullanılması üzerinde yoğunlaşmışlardır (Vuyst vd., 2008). Fermente etin bu yararlı kültürler için bir taşıyıcı olarak kullanılmasıyla, insan sağlığının iyileştirilmesi ve gıda ürününde patojen veya bozulmaya neden olan mikroorganizmaların bulunmasının engellenmesi ön görülmektedir (Sidira vd., 2014). Genellikle tüketimden önce pişirilen taze et ürünlerinden farklı olarak, fermente et ürünlerinin işlenmesi çok az veya hiç ısı işlem gerektirmeden onları canlı kültürler için uygun taşıyıcılar haline getirir (Vuyst vd., 2008). Bununla birlikte, fermente et ürünlerinin düşük pH ve su aktivitesi ile yüksek tuz koşullarına dayanabilecek uygun probiyotik türü seçilmesi gerekmektedir. Fermente et ürünlerindeki en önemli probiyotik bakteriler, eti asitleştirme yeteneklerinden dolayı Lactobasiller'dir. Yapılan çalışmalar *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus curvatus* ve *Lactobacillus sakei* gibi Laktobasil'lerin fermente et ürünlerinde kullanılma imkanına ışık tutmuştur. *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus rhamnosus* E-97800 ve *Lactobacillus rhamnosus* LC-705 probiyotik kültürlerinin kullanımının kuru soslerde *E. coli* 0157:H7 büyümesini engellediği ve üzerinde hiçbir olumsuz etkisi olmayan yüksek kaliteli sosis üretildiği belirlenmiştir. Taze ve fermente et ürünlerinde lipit oksidasyonu ve ürünün duyu kalitesi olumsuz etkilenmesinden dolayı tüketici tarafından kabul edilebilirliğinin olumsuz etkilendiği görülmüştür (Love & Pearson, 1971). Serbest yağ asitleri, taze ve fermente etlerde lipit oksidasyonunun ana öncüleridir (Gianelli vd., 2012). Probiyotiklerin lipit oksidasyonuna karşı koruyucu etkileri, lipolitik mikropların serbest yağ asitleri oluşturmasını engelleyen bakteriyosin üretme yeteneklerinden kaynaklanmaktadır (Smaoui vd., 2014). *Lactobacillus plantarum* (105 CFU/kg)'un fermente sucuğa ilavesi sonucunda, kontrol

grubundaki sucuklara göre tiyobarbitürik asitin (TBARS) önemli ölçüde düştüğü tespit edilmiştir. Benzer bir sonuç, *Lactobacillus plantarum* eklenmiş kıymada daha düşük TBARS'ın ölçüldüğü rapor edilmiştir. Benzer şekilde, fermente sosislere *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium lactis* eklenmesi, lipit oksidasyonunun oluşumunu azaltmış ve organoleptik niteliklere pozitif katkıda bulunmuştur (Özer vd., 2016).

2.2.3. Üreme

Ruminant rasyonlarına probiyotik ilavesi, ruminantların üreme performansında önemli yararlar sağlamaktadır (Mostafa vd., 2014; Alsaied Alnaimy Mostafa, 2017; Elnagar, 2021). Yapılan bir çalışmada tohumlama sayısının kontrol grubunda 3,1 iken maya (*Saccharomyces cerevisiae* Sc47-CNCM I-4407) ilaveli grupta 2,7'ye düştüğü bildirmiştir. Ayrıca multipar ineklerde suni tohumlamanın başarı oranı probiyotik ilavesiyle ortalama %34'ten %38'e çıktığı tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada, Laktobasil ve Streptokok suşlarının rasyona ilave edildiği holştayn ırkı süt ineklerinde 3. tohumlamada gebelik oranının arttığı, uterusun daha iyi involüe olduğu, boş günlerin daha kısa olduğu repeat breeder vakalarının azaldığını belirlenmiştir (El-Garhi vd., 2019).

3. Sonuç

Probiyotikler, ruminantların verimliliğini artırarak, gastrointestinal sistemdeki patojenlere karşı koruma sağlayarak, klinik ve subakut asidoz insidansını azaltarak ve rumen ortamını stabilize ederek, hayvan sağlığı ve verimliliği üzerine olumlu etkiler gösterdiği ortaya konmuştur. Bunun yanı sıra, yem sindirilebilirliğini ve rumen fermantasyonun optimize edilmesiyle yemlerin sindirilebilirliği ve emilimi desteklenmektedir. Yine probiyotikler metan emisyonlarını azaltıp, propiyonat üretimini ve yem verimliliğini artırabilmektedir. Probiyotikler süt üretimini ve süt bileşimini iyileştirerek ürün kalitesi üzerine olumlu etki etmektedir. Probiyotikler, et verimi ve kalitesini iyileştirerek ürünlerin pazarlanmasının artmasına ve tüketicinin sağlığının korunmasına yardımcı olabilmektedir. Probiyotikler ayrıca ruminantlarda doğum sonrası üreme performansını da artırabilmektedir.

Farklı etki mekanizmalarına sahip çeşitli probiyotik türlerinin karışımı, tek tür probiyotiklerle karşılaştırıldığında sinerjistik etkilerinden dolayı daha fazla gelişmeyi destekleyebildiği bildirilmiştir. Ancak probiyotikleri ve probiyotik kombinasyonlarını tanımak için, bunların etki şekli, ortamı, biyolojik gereksinimi, depolama sırasındaki canlılığı ve stabilitesi ile bunların konakçı endojen mikrobiyotasındaki olası etkileşimleriyle ilgili daha fazla bilgiye ihtiyaç bulunmaktadır. Optimum probiyotik kullanım stratejileri için diyet, konakçı ve çevresel faktörler dikkate alınmalıdır.

KAYNAKLAR

- Abd El-Ghani, A. A. (2004). Influence of diet supplementation with yeast culture (*Saccharomyces cerevisiae*) on performance of Zaraibi goats. *Small Ruminant Research*, 52(3), 223-229. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2003.06.002>
- Abdelrahman, M. M., & Hunaiti, D. A. (2008). The effect of dietary yeast and protected methionine on performance and trace minerals status of growing Awassi lambs. *Livestock Science*, 115(2-3), 235-241.
- Abt, M. C., & Artis, D. (2009). The intestinal microbiota in health and disease: the influence of microbial products on immune cell homeostasis. *Current opinion in gastroenterology*, 25(6), 496. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328331b6b4>
- Adjei-Fremah, S., Ekwemalor, K., Asiamah, E. K., Ismail, H., Ibrahim, S., & Worku, M. (2018). Effect of probiotic supplementation on growth and global gene expression in dairy cows. *Journal of Applied Animal Research*, 46(1), 257-263. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/09712119.2017.1292913>
- Alsaied Alnaimy Mostafa, H. (2017). Importance of Yeast in Ruminants Feeding on Production and Reproduction. *Ecology and Evolutionary Biology*, 2(4), 49-58. <https://doi.org/https://doi.org/10.11648/j.eeb.20170204.11>
- Anee, I. J., Alam, S., Begum, R. A., Shahjahan, R. M., & Khandaker, A. M. (2021). The role of probiotics on animal health and nutrition. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 82(1), 52. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s41936-021-00250-x>
- Antunović, Z., Šperanda, M., Amidžić, D., Šerić, V., Stainer, Z., Domačinović, M., & Boli, F. (2006). Probiotic application in lambs nutrition. *Krmiva: Časopis o hranidbi životinja, proizvodnji i tehnologiji krme*, 48(4), 175-180.
- Ayad, M. A., Benallou, B., Saim, M. S., Smadi, M., & Toufik, M. (2013). Impact of Feeding Yeast Culture on Milk Yield, Milk Components, and Blood Components in Algerian Dairy Herds. *Journal of Veterinary Science and Technology*, 4(2), 1-5. <https://doi.org/https://doi.org/10.4172/2157-7579.1000135>
- Azzaz, H., Aziz, H., Farahat, S., & Murad, H. (2015). Impact of Microbial Feed Supplements on the Productive Performance of Lactating Nubian Goats. *Global Vetrineria*, 14(4), 567-575. <https://doi.org/https://doi.org/10.5829/idosi.gv.2015.14.04.9452>
- Bai, K., Huang, Q., Zhang, J., He, J., Zhang, L., & Wang, T. (2017). Supplemental effects of probiotic *Bacillus subtilis* fmbJ on growth performance, antioxidant capacity, and meat quality of broiler chickens. *Poultry Science*, 96(1), 74-82. <https://doi.org/https://doi.org/10.3382/ps/pew246>

- Bai, W. K., Zhang, F. J., He, T. J., Su, P. W., Ying, X. Z., Zhang, L. L., & Wang, T. (2016). Dietary Probiotic *Bacillus subtilis* Strain fmbj Increases Antioxidant Capacity and Oxidative Stability of Chicken Breast Meat during Storage. *PLOS ONE*, *11*(12), e0167339. <https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167339>
- Bakr, H. A., Hassan, M. S., Giadinis, N., Panousis, N., Andrić, D., Abd El-Tawab, M., & Bojkovski, J. (2015). Effect of *Saccharomyces cerevisiae* supplementation on health and performance of dairy cows during transition and early lactation period. *Biotechnology in Animal Husbandry*, *31*(3), 349-364. <https://doi.org/https://doi.org/10.2298/BAH1503349B>
- Bis-Souza, C. V., Penna, A. L. B., & da Silva Barretto, A. C. (2020). Applicability of potentially probiotic *Lactobacillus casei* in low-fat Italian type salami with added fructooligosaccharides: in vitro screening and technological evaluation. *Meat Science*, *168*, 108186. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2020.108186>
- Bitencourt, L. L., Silva, J. R. M., Oliveira, B. M. L. d., Dias Júnior, G. S., Lopes, F., Siécola Júnior, S., . . . Pereira, M. N. (2011). Diet digestibility and performance of dairy cows supplemented with live yeast. *Scientia Agricola*, *68*(3), 301-307. <https://doi.org/https://doi.org/10.1590/S0103-90162011000300005>
- Cai, L., Yu, J., Hartanto, R., & Qi, D. (2021). Dietary Supplementation with *Saccharomyces cerevisiae*, *Clostridium butyricum* and Their Combination Ameliorate Rumen Fermentation and Growth Performance of Heat-Stressed Goats. *Animals*, *11*(7), 2116. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ani11072116>
- Chaucheyras-Durand, F., Chevaux, E., Martin, C., & Forano, E. (2012). Use of yeast probiotics in ruminants: Effects and mechanisms of action on rumen pH, fibre degradation, and microbiota according to the diet. In E. C. Rigobelo (Ed.), *Probiotic in Animals* (pp. 119-152). <https://doi.org/https://doi.org/10.5772/50192>
- Chmiel, M., Słowiński, M., & Dasiewicz, K. (2011). Lightness of the color measured by computer image analysis as a factor for assessing the quality of pork meat. *Meat Science*, *88*(3), 566-570. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2011.02.014>
- Direkvandi, E., Mohammadabadi, T., & Salem, A. Z. M. (2020). Oral administration of lactate producing bacteria alone or combined with *Saccharomyces cerevisiae* and *Megasphaera elsdenii* on performance of fattening lambs. *Journal of Applied Animal Research*, *48*(1), 235-243. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/09712119.2020.1773830>
- Ekwemalor, K., Asiamah, E., Osei, B., Ismail, H., & Worku, M. (2017). Evaluation of the Effect of Probiotic Administration on Gene Expression in

- Goat Blood. *Journal of Molecular Biology Research* 1925-4318, 7, 88-98. <https://doi.org/10.5539/jmbr.v7n1p88>
- El-Garhi, M. S., Soltan, M. A., A, A. H., Mervat, A., Galal, M., & El-Bordeny, N. E. (2019). Assessment Impact Of Using Locally Produced Probiotic Bacteria On The Productive And Reproductive Performance Of Holstein Dairy Cows. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 65(162), 39-50. <https://doi.org/https://doi.org/10.21608/avmj.2019.168939>
- Elghandour, M. M. Y., Salem, A. Z. M., Castañeda, J. S. M., Camacho, L. M., Kholif, A. E., & Chagoyán, J. C. V. (2015). Direct-fed microbes: A tool for improving the utilization of low quality roughages in ruminants. *Journal of Integrative Agriculture*, 14(3), 526-533. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(14\)60834-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S2095-3119(14)60834-0)
- Elnagar, H. (2021). Influence of Yeast And Lactobacillus Products as Feed Supplements on Blood Parameters and Reproductive Performance of Lactating Egyptian Buffaloes. *Egyptian Journal of Animal Production*, 58(1), 1-8. <https://doi.org/https://doi.org/10.21608/ejap.2021.45550.1004>
- Erasmus, L. J., Botha, P. M., & Kistner, A. (1992). Effect of Yeast Culture Supplement on Production, Rumen Fermentation, and Duodenal Nitrogen Flow in Dairy Cows1. *Journal of Dairy Science*, 75(11), 3056-3065. [https://doi.org/https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(92\)78069-2](https://doi.org/https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(92)78069-2)
- Gaafar, H. M. A., El-Din, A. M. A., Basiuoni, M. I., & El-Riedy, K. F. A. (2009). Effect of concentrate to roughage ratio and baker's yeast supplementation during hot season on performance of lactating buffaloes. *Slovak Journal of Animal Science*, 42(4), 188-195.
- Gerrard, D. E., & Grant, A. L. (2003). *Principles of animal growth and development*. Kendall Hunt.
- Gianelli, M. P., Salazar, V., Mojica, L., & Friz, M. (2012). Volatile compounds present in traditional meat products (charqui and longaniza sausage) in Chile. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 55. <https://doi.org/https://doi.org/10.1590/S1516-89132012000400017>
- Hassan, M. A. S., & Karsh, M. A. (2022). The effects of some feed additives in nutrition of ruminant animals. *International Journal of Veterinary and Animal Research (IJVAR)*, 5(2), 107-112.
- Hillal, H., El-Sayaad, G., & Abdella, M. (2011). Effect of growth promoters (probiotics) supplementation on performance, rumen activity and some blood constituents in growing lambs. *Archives Animal Breeding*, 54(6), 607-617. <https://doi.org/https://doi.org/10.5194/aab-54-607-2011>
- Huff-Lonergan, E., & Lonergan, S. M. (2005). Mechanisms of water-holding capacity of meat: The role of postmortem biochemical and structural changes. *Meat Science*, 71(1), 194-204. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2005.04.022>

- Kafilzadeh, F., Payandeh, S., Gómez-Cortés, P., Ghadimi, D., Schiavone, A., & Martínez Marín, A. L. (2019). Effects of probiotic supplementation on milk production, blood metabolite profile and enzyme activities of ewes during lactation. *Italian Journal of Animal Science*, 18(1), 134-139. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/1828051X.2018.1496040>
- Kim, H. W., Yan, F. F., Hu, J. Y., Cheng, H. W., & Kim, Y. H. B. (2016). Effects of probiotics feeding on meat quality of chicken breast during postmortem storage. *Poultry Science*, 95(6), 1457-1464. <https://doi.org/https://doi.org/10.3382/ps/pew055>
- Kowalski, Z. M., Górká, P., Schlagheck, A., Jagusiak, W., Micek, P., & Strzetelski, J. (2009). Performance of Holstein calves fed milk-replacer and starter mixture supplemented with probiotic feed additive [journal article]. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 18(3), 399-411. <https://doi.org/https://doi.org/10.22358/jafs/66409/2009>
- Kritas, S. K., Govaris, A., Christodoulopoulos, G., & Burriel, A. R. (2006). Effect of *Bacillus licheniformis* and *Bacillus subtilis* supplementation of ewe's feed on sheep milk production and young lamb mortality. *Journal of Veterinary Medicine Series A*, 53(4), 170-173. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.2006.00815.x>
- Kumar, P., Chatli, M. K., Verma, A. K., Mehta, N., Malav, O. P., Kumar, D., & Sharma, N. (2017). Quality, functionality, and shelf life of fermented meat and meat products: A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(13), 2844-2856. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1074533>
- Kyriakis, S. C., Tsioloyiannis, V. K., Vlemmas, J., Sarris, K., Tsinas, A. C., Alexopoulos, C., & Jansegers, L. (1999). The effect of probiotic LSP 122 on the control of post-weaning diarrhoea syndrome of piglets. *Research in Veterinary Science*, 67(3), 223-228. <https://doi.org/https://doi.org/10.1053/rvsc.1999.0308>
- Lehloenyá, K. V., Stein, D. R., Allen, D. T., Selk, G. E., Jones, D. A., Aleman, M. M., . . . Spicer, L. J. (2008). Effects of feeding yeast and propionibacteria to dairy cows on milk yield and components, and reproduction*. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition (Berl)*, 92(2), 190-202. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2007.00726.x>
- Liu, L., Ni, X., Zeng, D., Wang, H., Jing, B., Yin, Z., & Pan, K. (2017). Effect of a dietary probiotic, *Lactobacillus johnsonii* BS15, on growth performance, quality traits, antioxidant ability, and nutritional and flavour substances of chicken meat. *Animal Production Science*, 57(5), 920-926. <https://doi.org/https://doi.org/10.1071/AN15344>
- Love, J. D., & Pearson, A. M. (1971). Lipid oxidation in meat and meat products—A review. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 48(10), 547-549. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/BF02544559>

- Ma, Z. Z., Cheng, Y. Y., Wang, S. Q., Ge, J. Z., Shi, H. P., & Kou, J. C. (2020). Positive effects of dietary supplementation of three probiotics on milk yield, milk composition and intestinal flora in Sannan dairy goats varied in kind of probiotics. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition (Berl)*, *104*(1), 44-55. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/jpn.13226>
- Mackie, R., Aminov, R., White, B., & McSweeney, C. (2000). Molecular ecology and diversity in gut microbial ecosystems. In *Ruminant physiology: digestion, metabolism, growth and reproduction* (pp. 61-77). CABI Wallingford UK.
- Mancini, R. A., & Hunt, M. C. (2005). Current research in meat color. *Meat Science*, *71*(1), 100-121. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2005.03.003>
- Matarneh, S. K., England, E. M., Scheffler, T., & Gerrard, D. E. (2017). The Conversion of Muscle to Meat. In F. Toldra (Ed.), *Lawrie's Meat Science* (pp. 159-194). Woodhead Publishing. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85408-5.00010-8>
- Mostafa, T. H., Elsayed, F. A., Ahmed, M. A., & Elkholany, M. A. (2014). Effect of using some feed additives (two probiotics) in dairy cow rations on production and reproductive performance. *Egyptian Journal of Animal Production*, *51*(1), 1-11. <https://doi.org/https://doi.org/10.21608/ejap.2014.93661>
- Nasiri, A. H., Towhidi, A., Shakeri, M., Zhandi, M., Dehghan-Banadaky, M., Pooyan, H. R., . . . Ahmadi, F. (2019). Effects of saccharomyces cerevisiae supplementation on milk production, insulin sensitivity and immune response in transition dairy cows during hot season. *Animal Feed Science and Technology*, *251*, 112-123. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2019.03.007>
- Newbold, C. J. (1995). Microbial feed additives for ruminants. In R. J. Wallace & A. Chesson (Eds.), *Biotechnology in Animal Feeds and Animal Feeding* (pp. 101-125). VCH Verlagsgesellschaft mbH. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/9783527615353.ch13>
- Nocek, J. E., Kautz, W. P., Leedle, J. A. Z., & Block, E. (2003). Direct-Fed Microbial Supplementation on the Performance of Dairy Cattle During the Transition Period1. *Journal of Dairy Science*, *86*(1), 331-335. [https://doi.org/https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(03\)73610-8](https://doi.org/https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73610-8)
- O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2007). Gut microbiota: mining for therapeutic potential. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *5*(3), 274-284. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.12.009>
- Owens, F. N., Dubeski, P., & Hanson, C. F. (1993). Factors that alter the growth and development of ruminants. *Journal of Animal Science*, *71*(11), 3138-3150. <https://doi.org/https://doi.org/10.2527/1993.71113138x>

- Özel, O., & Sariçiçek, B. (2009). Ruminantlarda rumen mikroorganizmalarının varlığı ve önemi (derleme). *TÜBAV Bilim Dergisi*, 2(3), 277-285.
- Özer, C. O., Kılıç, B., & Kılıç, G. B. (2016). In-vitro microbial production of conjugated linoleic acid by probiotic *L. plantarum* strains: Utilization as a functional starter culture in sucuk fermentation. *Meat Science*, 114, 24-31. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2015.12.005>
- Pelicano, E. R. L., Souza, P. A., Souza, H. B. A., Oba, A., Boiago, M. M., Zeola, N., . . . Lima, T. M. A. (2005). Carcass and cut yields and meat qualitative traits of broilers fed diets containing probiotics and prebiotics. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 7(2), 169-175. <https://doi.org/https://doi.org/10.1590/S1516-635X2005000300006>
- Poppy, G. D., Rabiee, A. R., Lean, I. J., Sanchez, W. K., Dorton, K. L., & Morley, P. S. (2012). A meta-analysis of the effects of feeding yeast culture produced by anaerobic fermentation of *Saccharomyces cerevisiae* on milk production of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 95(10), 6027-6041. <https://doi.org/10.3168/jds.2012-5577>
- Rouhi, M., Sohrabvandi, S., & Mortazavian, A. M. (2013). Probiotic fermented sausage: viability of probiotic microorganisms and sensory characteristics. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(4), 331-348. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/10408398.2010.531407>
- Sahu, J., Yadav, A., Kumari, T., Pal, P., & Patel, P. K. (2019). Probiotic supplementation to produce healthier calves: A short note. *The Pharma Innovation Journal*, 8(3), 494-495.
- Saleem, A. M., Zounouy, A. I., & Singer, A. M. (2017). Growth performance, nutrients digestibility, and blood metabolites of lambs fed diets supplemented with probiotics during pre- and post-weaning period. *Asian-Australas Journal of Animal Science*, 30(4), 523-530. <https://doi.org/https://doi.org/10.5713/ajas.16.0691>
- Sharma Bajagai, Y., Klieve, A., Dart, P., & Bryden, W. (2016). *Probiotics in animal nutrition: production, impacts and regulation* (H. P. S. Makkar, Ed.). FAO.
- Sidira, M., Karapetsas, A., Galanis, A., Kanellaki, M., & Kourkoutas, Y. (2014). Effective survival of immobilized *Lactobacillus casei* during ripening and heat treatment of probiotic dry-fermented sausages and investigation of the microbial dynamics. *Meat Science*, 96(2, Part A), 948-955. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2013.09.013>
- Smaoui, S., Elleuch, L., Ben Salah, R., Najah, S., Chakchouk-Mtribaa, A., Sellem, I., . . . Mellouli, L. (2014). Efficient role of BacTN635 on the safety properties, sensory attributes, and texture profile of raw minced meat beef and chicken breast. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 31(2), 218-225. <https://doi.org/https://doi.org/10.1080/19440049.2013.873144>

- Sun, P., Wang, J.-Q., & Zhang, H.-T. (2011). Effects of supplementation of *Bacillus subtilis* natto Na and N1 strains on rumen development in dairy calves. *Fuel and Energy Abstracts*, *164*, 154-160. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2011.01.003>
- Throne, M., Bach, A., Ruiz-Moreno, M., Stern, M. D., & Linn, J. G. (2009). Effects of *Saccharomyces cerevisiae* on ruminal pH and microbial fermentation in dairy cows: Yeast supplementation on rumen fermentation. *Livestock Science*, *124*(1), 261-265. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.livsci.2009.02.007>
- Trabelsi, I., Ben Slima, S., Ktari, N., Triki, M., Abdehedi, R., Abaza, W., . . . Ben Salah, R. (2019). Incorporation of probiotic strain in raw minced beef meat: Study of textural modification, lipid and protein oxidation and color parameters during refrigerated storage. *Meat Science*, *154*, 29-36. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2019.04.005>
- Uyeno, Y., Shigemori, S., & Shimosato, T. (2015). Effect of probiotics/prebiotics on cattle health and productivity. *Microbes and Environments*, *30*(2), 126-132. <https://doi.org/https://doi.org/10.1264/j sme2.ME14176>
- Vuyst, L. D., Falony, G., & Leroy, F. (2008). Probiotics in fermented sausages. *Meat Science*, *80*(1), 75-78. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2008.05.038>
- Ware, D., Read, P., & Manfredi, E. (1988). Pooled summary of eight feedlot trials evaluating performance and carcass characteristics of steers fed *Lactobacillus acidophilus* strain BT138. *Journal of Animal Science*, *66*(Suppl 1), 436.
- Whitley, N. C., Cazac, D., Rude, B., Jackson-O'Brien, D., & Parveen, S. (2009). Use of a commercial probiotic supplement in meat goats. *Journal of Animal Science*, *87*(2), 723-728. <https://doi.org/https://doi.org/10.2527/jas.2008-1031>
- Worku, M., Adjei-Fremah, S., Ekwemalor, K., Asiamah, E., & Ismail, H. (2016). 0130 Growth and transcriptional profile analysis following oral probiotic supplementation in dairy cows. *Journal of Animal Science*, *94*(suppl_5), 61-61. <https://doi.org/https://doi.org/10.2527/jam2016-0130>
- Xu, H., Huang, W., Hou, Q., Kwok, L.-y., Sun, Z., Ma, H., . . . Zhang, H. (2017). The effects of probiotics administration on the milk production, milk components and fecal bacteria microbiota of dairy cows. *Science Bulletin*, *62*(11), 767-774. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scib.2017.04.019>

Probiyotiklerin Ruminant Sağlığında Kullanımı ve Önemi

Mert Sezer¹

Yusuf Umut Batı²

Enes Akyüz³

Özet

Ruminant yetiştiriciliğinin yapıldığı işletmelerde temel amaç verim ve kazancın maksimum seviyede tutulmasıdır. Bu da ancak işletmede ortaya çıkan hastalıkların önüne geçip, görülen hastalıklarda ise mortalite oranını minimuma indirmekle elde edilmektedir. Bu amaç doğrultusunda hayvanlarda hastalıkların tedavi edilmesinde, sağlıklı bir büyüme ve gelişmenin sağlanmasında sıklıkla antibiyotik uygulamalarından faydalanılmaktadır. Fakat antibiyotik uygulamalarının avantajları olduğu kadar bazı dezavantajları da vardır. Dezavantajları arasında en önemlisi uygulanan antibiyotiklerin gıdalarda ve çevrede kalıntıya yol açarak insan sağlığını tehdit etmesidir. Bu nedenle son yıllarda koruyucu hekimlik uygulamalarına ağırlık verilmiştir. Bu konuda en önemli nokta aşılama çalışmalarıdır. Bunun yanında hem hastalıkların tedavisi hem de profilaksisinde faydalanılan ürünlerden biri de probiyotiklerdir. Probiyotikler ruminantlarda güvenle kullanılabilen yem katkı maddeleridir. Amaç sindirim sistemi florasının probiyotiklerle düzenlenerek bu sistem ve bu sistemden kaynaklı diğer sistemlerde ortaya çıkan sekonder hastalıkların tedavi edilmesi, immün yanıtın uyarılması, alınan besinlerin sindiriminin artırılarak sağlığın ve verimin maksimum düzeye çıkarılmasıdır.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, sezermert100@gmail.com, 0000-0003-1691-7764

2 Dr., Yusuf Umut Batı, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, umutbatı.ub@gmail.com, 0000-0001-7528-4376

3 Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, enesakuyuz_44@hotmail.com, 0000-0002-3288-2058

1 Giriş

Ruminant besiciliğinin yapıldığı işletmelerde temel amaç verim ve kazancın maksimum seviyede tutulmasıdır. Bu da ancak işletmede ortaya çıkan hastalıkların önüne geçip, görülen hastalıklarda ise mortalite oranını minimuma indirmekle elde edilmektedir. Bu amaç doğrultusunda hayvanlarda hastalıkların tedavi edilmesinde, sağlıklı bir büyüme ve gelişmenin sağlanmasında sıklıkla antibiyotik uygulamalarından faydalanılmaktadır. Fakat antibiyotik uygulamalarının avantajları olduğu kadar bazı dezavantajları da vardır. Dezavantajları arasında en önemlisi uygulanan antibiyotiklerin gıdalarda ve çevrede kalıntıya yol açarak insan sağlığını tehdit etmesidir. Bu nedenle son yıllarda koruyucu hekimlik uygulamalarına ağırlık verilmiştir. Aşılama ile birlikte hayvanların dengeli bir rasyonla kaliteli bir şekilde beslenerek immun sistemleri güçlendirilip hastalıkların önüne geçilmesi temel hedeflerden biridir. Faydalanılan ürünlerden biri de probiyotiklerdir. Bu konuda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Hayvan yemlerine probiyotik takviyesiyle, sindirim kanalı florasının düzenlenerek hastalıkların tedavi edildiği, patojen saçılımının önlediği ve immun sistemin uyarılarak hastalıklara direncin arttırıldığı ifade edilmiştir (Arsene vd., 2021; Chaves vd., 2017; Safari vd., 2016).

Yeni doğan ruminantlarda gastrointestinal sistem sterildir. Doğum sonrası anne ve çevreden gelen mikrobiyal topluluklar hızlıca sindirim kanalına kolonize olurlar (Benson vd., 2010). Patojen ajanlar, stres faktörleri, metabolik bozukluklar, antimikrobiyal kullanımı vb. diğer nedenler intestinal mikrobiyotanın dengesini bozarak konağı sindirim sistemi hastalıklarına karşı daha duyarlı hale getirir. Bahsi geçen durumlarda probiyotik takviyesi ile intestinal flora yeniden oluşturularak canlının sağlığına ve eski performansına kavuşmasına yardımcı olunabilir (Quigley, 2011). Bakteriyel probiyotik olarak sıklıkla kullanılan mikroorganizmalar arasında *Lactobacillus spp.*, *Bacillus spp.*, *Saccharomyces spp.*, *Enterococcus spp.* ve *Bifidobacterium spp.* yer almaktadır (Hayek & İbrahim, 2013). Probiyotikler temelde hastalıkların morbidite ve mortalite oranının azaltılması amacıyla kullanılmaktadır (Rai vd., 2013). Probiyotiklerin bir kısmı diğer organik besinler gibi kısmen organizmada parçalanırken; bir kısmı ise yaşamaya devam etmektedir (Musa vd., 2009). Hayatta kalanlar bağırsakların yüzeyine tutunarak ve ortamda bulunan besin maddelerini kullanarak bir popülasyon oluştururlar. Böylece sindirim kanalında bir rekabet ortamı oluşturularak patojenlerle antagonist etki göstererek bunların çoğalmasını engellerler (Hossain vd., 2017). Bunu inhibitör ajanları yardımıyla yaparlar. Hem gram negatif hem de gram pozitif patojen bakteriler üzerine etkilidirler. Örneğin *Laktobasil spp.*'ler Tablo 1' de ifade edilen antibiyotik metabolitlerini üreterek *salmonella spp.*, *shigella spp.*,

staphylococcus spp., *proteus spp.*, *klebsiella spp.*, *pseudomonas spp.*, *bacillus spp.*, *vibrio spp.* ve *enteropatojenik E. coli* gibi patojen ajanlar üzerinde olumsuz etkinlik gösterirler (Schierack vd., 2009).

Tablo 1. Laktik asit bakterileri tarafından üretilen antimikrobiyel maddeler ve etki spektrumları (Çetin, 2006).

Metabolik ürün	Etki spektrumu
Organik asitler (Laktik asit ve Asetik asit)	Putrefaktif ve Gram (-) bakteriler, bazı küfler ve mayalar ile Clostridium'lar
Hidrojen peroksit	Patojenler ve bozulma etkeni mikroorganizmalar
Enzimler (Laktoperoksidad, Lizozim)	Patojenler ve bozulma etkeni bakteriler
Düşük molekül ağırlıklı metabolitler (Reuterin, Diasetil, Yağ asitleri)	Çoğu gram (+) ve gram (-) bakteriler ile maya ve küfler
Bakteriosinler (Nisin, Asidolin, Asidofilin, Laktasin B, Bulgarisin, Lactosin 27, Helvetisin, Pediosin AcH, Plantarisin B, Plantarisin A, Plantarisin SIK 83, Reuterin, Sakasin A, Laktosin	Gram (+) ve sporlu bakteriler

Probiyotik bakteriler bu etkilerinin yanı sıra epitelizan ve immunmodülatör özellik gösterirler (Vondruskova vd., 2010). Makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, immunglobulinler ve sitokin salınımını stimüle ederek konakçının bağışıklığını arttırmaktadırlar (Koop-Hoolihan, 2001). Probiyotikler doğal bağışıklık reseptörü olan; tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interleukin-4 (IL-4), interferon gamma (IFN- γ) gibi sitokinlerin salınımına yol açan toll-like reseptörlerin ekspresyonunu arttırarak immun yanıtı güçlendirirler (Ashraf & Shah, 2014). Yan ve Polk çalışmalarında (2002), probiyotiklerin bağırsak epitelinde sitokin kaynaklı apoptozu önleyerek immünomodülatör etki gösterdiğini ifade etmişlerdir. Bu durumu probiyotiğin, TNF, IL-1 α sitokinleri tarafından indüklenen proapoptotik kinaz olan p38/mitojenle aktiveleştirilen protein kinazın aktivasyonunu inhibe ederek yaptığını savunmuşlardır (Schmitz vd., 2015). Bağırsak epitel hücrelerine tutunarak mukozal bariyeri güçlendirip immun sistemi uyararak immunglobulinlerin sentezini sağlarlar. Bu sayede hastalıklara karşı vücut direncini arttırarak konakçı sağlığını olumlu yönde etkilerler (Hossain vd., 2017). Beslenme

çalışmalarında probiyotik katkısı yapılan hastalarda Ig A, G ve M seviyelerinin artış gösterdiği bildirilmiştir (Ohashi & Ushida, 2009).

Probiyotikler konakçı organizmada intestinal mikrobiyal dengenin düzenlenmesi, gastrointestinal bariyer fonksiyonunun stabilizasyonu, besin emilimini indükleyen enzimatif aktivitenin artması (özellikle lipid ve proteinlerin kullanılabilme oranlarını artırma) ve prokarsinojenik enzimlerin inhibisyonu şeklinde etkinlik göstermektedirler (Adjei-Fremah vd., 2018). Probiyotikler, karbonhidratları fermente ederek kısa zincirli yağ asitlerinin üretimine destekleyerek, bağırsak pH'sını düşmesine ve patojenlerin çoğalmasını engel olmaktadır (Quigley, 2011). Yine probiyotik bakteriler tarafından laktik ve asetik asit üretilerek sindirim kanalındaki pH'ı düşürerek, patojenlerin gelişimini engellemektedirler (Boirivant & Strober, 2007). Bunun yanında gıda maddelerinin alerjenik özelliklerini indirgerler. Örneğin laktoz intoleransının geliştiği canlılarda laktoz seviyesini düşürerek meydana gelen sindirim problemlerini ortadan kaldırırlar (Bilginer & Çetin, 2019).

2. Probiyotik Bakterilerde Aranılan Özellikler

Seçilen probiyotik suşun patojenik olmaması, toksin üretmemesi, konakçıya zarar vermemesi ve patojenik bakterilerle antagonize şekilde hareket etmesi gerekmektedir. Ayrıca probiyotik olarak kullanılacak bakterinin mide asidi ve safra tuzuna karşı dayanıklı olması, intestinal mukozaya tutunabilmesi, intestinal mukozal bariyerin güçlendirilmesi ve mikrobiyal dengenin korunması, konağın mevcut bağırsak mikrobiyota popülasyonundan etkilememesi ve kısıda olsa bir süre sindirim kanalında faaliyetlerine devam edebilmesi, konağın sindirim kanalına uyum sağlaması, sağlık açısından verilen konağa iyi gelmesi, antimikrobiyal maddeler (bakteriyosin vb.) üretebilmesi, makrofajlar-doğal öldürücü hücreler- antijene özgü spesifik sitotoksik T lenfositler ve çeşitli sitokinlerin stimülasyonunu sağlayarak immun sistemi stimüle etmesi, hazırlanması aşamasında uygulanacak teknolojik müdahalelere dayanıklı olması istenen özellikler arasındadır (Çomak-Göçer vd., 2016; Kechagia vd., 2013).

3. Probiyotiklerin Ruminant Sağlığı Üzerine Etkileri

Ruminantlarda ruminal bozuklukların en aza indirilmesi, sindirim kanalında fermentasyonun kolaylaştırılması (Seo vd., 2010), yem tüketiminin artırılması ve enfeksiyonların önlenmesi amacıyla son yıllarda probiyotik gibi alternatiflerin kullanımına oldukça ağırlık verilmiştir (Liong, 2007). Probiyotiklerin farklı uygulama yolları vardır. Bunlar arasında oral, rektal, vaginal ve deri yolu yer almaktadır. Hastalığın lokalize olduğu bölgeye göre

uygulama yolu değişse de ruminantlarda genellikle oral kullanım tercih edilmektedir (Ekwemalor vd., 2017; Worku vd., 2016).

3.1. Ruminantlarda Probiyotiklerin Bazı Hematolojik Parametreler Üzerine Etkisi

Probiyotik takviyesinin yapıldığı küçük ruminantlarda kan üre nitrojen seviyesinin düşüş gösterdiği bildirilmiştir (Dimova vd., 2013). Bunun muhtemel nedeni olarak, probiyotik takviyesinin ruminal bakterilerin sayısındaki artış ve bakteriler tarafından nitrojen tüketiminin artması görülmektedir (Bruno vd., 2009). Hussein (2014) probiyotik takviyeli diyetlerle beslenen hayvanlarda albümin, globulin seviyesinin artış gösterdiğini bildirmiştir. Diyetlerine probiyotik takviyesinin yapıldığı ruminantlarda glukozun başlıca prekürsörü olan propiyonik asit üretiminin artış göstermesi ve glukoneogenezisin stimüle edilmesi sonucunda kan glukoz konsantrasyonunun artış gösterdiği ifade edilmiştir (Sayed, 2003). Birçok çalışma probiyotiklerin lipid profili üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Probiyotik takviyesinin yapıldığı ruminantlarda total lipid konsantrasyonu, esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA), trigliseridler, düşük dansiteli lipoprotein seviyesinin düşüş gösterdiği bildirilmiştir (Baiomy, 2011).

3.2. Neonatal Dönemde Görülen Enterit Olgularında Probiyotik Kullanımının Önemi

Sığır yetiştiriciliğinin yapıldığı işletmelerin geleceği tamamen sağlıklı buzağuların yetişmesine bağlıdır. Doğum sonrası ilk 4 haftalık süreç neonatal dönem olarak adlandırılmakta olup, bu dönem en fazla buzağı kaybının olduğu süreç olarak bilinmektedir. Bakım ve besleme koşullarının kötü olduğu işletmelerde enteritis kaynaklı ölümler sıklıkla görülmekte ve buna bağlı ciddi ekonomik kayıplar ortaya çıkmaktadır (Hammon vd., 2020; Hulbert & Moisa, 2016; Zhang vd., 2015). Enteritis, alınan önlemler ve yapılan agresif tedavi protokollerine rağmen tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sığır yetiştiriciliğinin yapıldığı işletmelerde görülen en önemli problemlerden birisidir (Babaç, 2014).

Buzağuların hastalıklardan korunması, aldıkları besinlerin sindirilebilirliği ve enerji metabolizması gastrointestinal mikrobiyotaya bağlıdır. Sağlıklı flora sayesinde uçucu yağ asitlerinin üretimi artar. Ksilanaz, proteaz, α -amilaz ve β -glukosidaz gibi enzimlerin aktivitesi artış gösterir ve immunmodülasyon sağlanır (Noori vd., 2016; Schofield vd., 2018). Stres, kötü bakım ve besleme ile olumsuz çevre şartları sonucunda sindirim kanalında yer alan fırsatçı patojen ajanların sayısında artış meydana gelir ve enteritis tablosu

ortaya çıkar (Signorini vd., 2012). Enterite yol açan önemli patojenlerden olan *Campylobacter spp.*, *Clostridium perfringens spp.*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella spp.* ve *Staphylococcus aureus* hem hayvan sağlığını hem de zoonoz özellik göstererek insan sağlığını tehdit etmektedir (Callaway vd., 2008; Harimurti & Hadisaputro, 2015).

Probiyotik takviyesi ile bu patojen ajanların sindirim kanalındaki gelişmesi engellenmekte bunun yerine faydalı bakterilerin sayısı artırılmaktadır. Bu sayede bağırsak florası düzenlenmektedir (Alawneh vd., 2020; Lambo vd., 2021; Maragkoudakis vd., 2010). Neonatal dönemdeki ruminantlarda rumen gelişmediği için verilen probiyotikler ince bağırsakları hedef olarak bağırsak mikrobiyotasının dengelenmesine yardımcı olur (Kruis vd., 2004). Genç buzağılarda probiyotik olarak sıklıkla laktik asit bakterileri tercih edilmektedir (Yamamoto vd., 2014). Yapılan çalışmalarda *L. acidophilus* ve *Saccharomyces cerevisiae*'nin kullanıldığı enteritis olgularında barsaklardaki hasarlarda azalma tespit edilmiştir (Shaheen vd., 2017). Hatta bazı çalışmalarda probiyotiklerin antibiyotikler gibi ishal vakalarında etkili olduğu hatta antibiyotiklerin yerini alabileceğinden bahsedilmiştir (Shaheen, 2017).

İshalli kuzularda probiyotik takviyesiyle iyileşmenin hızlandığı (Lema vd., 2001), ishale yol açan *E. coli*'nin beta hemolitik ve O157 suşlarının popülasyonunu önemli ölçüde azaldığı (Peterson vd., 2007) ve ishale bağlı ölümlerin önüne geçildiği ifade edilmiştir (Apas vd., 2010; Taras vd., 2006). Küçük ruminantlarda oral yolla verilen probiyotiklerin (*L. reuteri*, *Lactobacillus alimentarius*, *Enterococcus faecium* ve *Bifidobacterium bifidum*) bağırsak mikroflorasını düzenlediği, *Enterobacteriaceae* grubundaki bakterilerin popülasyonunu azalttığı bildirilmiştir. Laktobasillerin sayısındaki artış sindirim kanalındaki pH'yı kontrol altında tutarak bağırsak florasının stabilitesini sağlar (Chaucheyras-Durand & Fonty, 2002). Yapılan çalışmalarda *Lactobasill spp.*'nin ince bağırsaklara, *Bifidobakteri spp.*'nin ise kolona daha iyi adapte olduğu bu nedenle bu iki probiyotik bakterinin kombine olarak kullanılıp sistemik etki elde edilebileceğinden bahsedilmiştir (Tannis, 2008).

Erken süttten kesme hem strese hem de gıdasal değişikliğe bağlı strese yol açmaktadır. Bunun yanında çevre şartları, viral, bakteriyel ve paraziter patojenlere bağlı olarak sindirim kanalındaki mikrobiyotanın dengesi patojen bakteriler lehine bozulunca sıklıkla ishal şeklinde problemler ortaya çıkmaktadır. Erken dönemde süttten kesilen buzağılara yapılan probiyotik takviyesi ile bağırsak mikrobiyotasının dengesinin korunduğu, ishal oranının azaldığı ve sağlıklı büyüme gelişmenin sağlandığı ifade edilmiştir (Jatkauskas & Vrotniakiene, 2010; Mirzaei vd., 2022).

3.3. Mastitis Tedavisinde Probiyotiklerin Önemi

Mastitis hastalığı sığır yetiştiriciliğinin yapıldığı işletmelerde görülen en önemli problemlerden birisidir. Özellikle yüksek süt verimine sahip sığırların yetiştirildiği işletmelerde görülmektedir. Mastitis üretilen sütün kalitesini bozduğu ve komplikasyonlarla ölüme yol açtığı için önemli derecede ekonomik kayba neden olmaktadır. Mastitis tedavisinde standart yapılan uygulamalar ile birlikte son yıllarda probiyotik kullanımına da ağırlık verilmiştir. Bu özellikte kullanılan *Lactococcus lactis* adlı probiyotik suşu nisin adı verilen bir peptid üreterek, *S. aureus*'un neden olduğu mastitislerde meme bezinin tedavisinde rol oynadığı bildirilmiştir (Cao vd., 2007).

Mastitisli ineklerde *Lactobacillus spp.* içeren çeşitli formlarda preparatların uygulanması ile hem meme başı sfinkterlerinin fonksiyonlarının düzeldiği hem de mastitisin hızlı şekilde gerilediği ifade edilmiştir (Mirzaei vd., 2022). *Escherichia coli* kaynaklı meme enfeksiyonlarının tedavisinde de probiyotikler etkin bir şekilde kullanıldığı belirtilmiştir (Lambo vd., 2021).

3.4. Rumen Asidozunun Tedavisinde Probiyotik Kullanımının Önemi

Rumen asidozu, özellikle besi hayvanlarında görülen karbonhidratça zengin besinlerin aniden ve aşırı verilmesine bağlı rumende laktik asit birikimi sonucu rumen pH'nın 5 ve altına düşmesi ile karakterize metabolik bir hastalıktır (Sargison & Scott, 2010). Tedavi edilmeyen vakalarda ölüm oranı %90'a kadar çıkmaktadır. Tedavi edilenlerde dahi hayati risk söz konusu olup, mortalite oranı %30 ila 40 arasında olmaktadır. Hastalık dehidrasyon, böbrek yetmezliği, kaslarda tonus kaybı, depresyon ile seyretmektedir. Karaciğerde apse oluşumu ve kronik laminitis bu hastalığın komplikasyonları arasında görülmektedir (Ragfar, 2007). Yapılan çalışmalarda rumen asidozunun hem tedavisi hem de profilaksisinde probiyotik kullanımının oldukça faydalı olduğu bildirilmiştir (Mirzaei vd., 2022). Rumen asidozunun görüldüğü koyunlarda yapılan çalışmada tedavide *Saccharomyces cerevisiae* ve *Bifidobacterium spp.* probiyotik bakterilerinin kullanımının oldukça etkili olduğu, hastalığa ait klinik semptomların gerileyerek hayvanların normale göre daha kısa sürede iyileştiği görülmüştür (Dagnaw Fenta vd., 2023).

3.5. Yangısal Bağırsak Hastalığında Probiyotik Kullanımının Önemi

Yangısal bağırsak hastalığı gıda intoleransı ve bağırsak florasının bozulması sonucu ortaya çıkan sıklıkla abdominal ağrı, enteritis veya konstipasyon ve dışkıda mukus sekresyonunun artışı göstermesi ile seyreden önemli

sindirim sistemi hastalıklarından birisidir (Vahedi vd., 2010). Hastalığın etkeni *Clostridium difficile* olup, hafif ishalden ölüme yol açabilecek şiddetli psödomembranoz kolite kadar seyir gösterebilmektedir. Etken tarafında toksin A ve toksin B adı verilen iki ekzotoksin üretilmektedir (Pothoulakis & Lamont, 2001). Rutin tedavisinde vankomisin ve metronidazol kullanılmaktadır. Fakat son yıllarda tedavi protokolüne probiyotiklerde ilave edilmektedir. Kullanılan probiyotikler bağırsak florasını düzenleyerek patojen ajanların gelişimini inhibe eder ve hastalığa ait semptomların gerilemesine yardımcı olmaktadır (Samli vd., 2007). Yapılan çalışmalarda standart tedaviyle birlikte *Saccharomyces boulardii*'nin verildiği hastalarda hastaların daha hızlı iyileştiği ve hastalığın önlendiği bildirilmiştir (Fitzpatrick, 2013; Johnston vd., 2012; Tung vd., 2009). Ayrıca probiyotik olarak *Bifidobacterium spp.* verilen hastalarda payer plakları ve lenf yumrularından B lenfosit üretiminin artarak Ig A seviyesinde artışa yol açtığı bununda hem mukozal bağışıklığı arttırdığı hem de bağırsak mukozasını restore ederek yangıyı giderdiği bildirilmiştir (Olufayo & Irvboje, 2020; Schultz & Sartor, 2000).

3.6. Paratüberküloz Hastalığında Probiyotik Kullanımının Önemi

Antimikrobiyal özellik gösteren probiyotiklerle yapılan başka bir çalışmada *Mycobacterium avium subsp. paratuberculosis* ile enfekte sığırlarda "Johne's disease" olarak adlandırılan yalancı paratüberküloz hastalığının klinik semptomlarının gerilediğinden bahsedilmiştir. Bu hastalıkta kullanılan probiyotik süşunun *Dietza spp* olduğu ifade edilmiştir (Alawneh vd., 2020; Click, 2011).

3.7. Solunum Sistemi Hastalıklarında Probiyotik Kullanımının Önemi

Yapılan çalışmalarda sindirim sistemi hastalıkları yanında oral veya intranazal olarak verilen özellikle laktik asit bakterilerinin solunum sistemi hastalıklarına karşı hem tedavi hem de korumada etkili olduğunu ifade etmektedir. Özellikle *Streptococcus spp.* ve *Pseudomonas aeruginosa* kaynaklı pnömoninin görüldüğü hastalarda oral ve intranazal olarak yapılan probiyotik takviyeleri solunum sistemindeki doğal öldürücü hücreler ve alveolar makrofajların aktivitesini arttırarak tedavide oldukça etkili rol oynamaktadır (Forsythe, 2011).

3.8. Aşı Etkinliğinin Arttırılmasında Probiyotik Kullanımının Önemi

Hastalıkların tedavisi yanında bazı aşuların etkinliğinin arttırılmasında da probiyotiklerden faydalanılmaktadır. Sığırlarda meningoensefalitise yol açan alphaherpesvirus ailesinden Bovine herpesvirus tip 5 (BoHV-5) ile ilgili yapılan bir çalışmada *Bacillus toyonensis* ve *Saccharomyces boulardii* probiyotik bakteri takviyesinin yapıldığı koyunlarda BoHV-5'e karşı nötralize edici antikor titrelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir (Roos vd., 2018).

4. Sonuç

Probiyotikler özellikle çiftlik hayvanlarında güvenle kullanılabilen yem katkı maddeleridir. Ruminantlarda sindirim sistemi florasının düzenlenerek bu sistem ve bu sistemden kaynaklı diğer sistemlerde ortaya çıkan sekonder hastalıkların tedavi edilmesi, immun yanıtın uyarılması, alınan besinlerin sindiriminin arttırılarak sağlığın ve verimin maksimum düzeye çıkarılması amacıyla son yıllarda probiyotik kullanımına talep artmıştır (Abd El-Tawab vd., 2016). Bunun yanında tümöral hastalıkların tedavisinde (Hemaiswary, 2013; Tsiouris & Tsiouri, 2017) ve yara iyileşmesinin hızlandırılmasında (Atalan vd., 2003) probiyotiklerin etkin bir şekilde kullanılabileceğinden bahsedilmiştir.

KAYNAKLAR

- Abd El-Tawab, M. M., Youssef, I. M. I., Bakr, H. A., Fthenakis, G. C., & Giadinis, N. D. (2016). Role of probiotics in nutrition and health of small ruminants. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 19(4), 893-906. <https://doi.org/10.1515/pjvs-2016-0114>
- Adjei-Fremah, S., Ekwemalor, K., Worku, M., & Ibrahim, S. (2018). Probiotics and Ruminant Health. *IntechOpen*, 8, 133-150. <https://doi.org/10.5772/intechopen.72846>
- Alawneh, J. I., Barreto, M. O., Moore, R. J., Soust, M., Al-harbi, H., James, A. S., Krishnan, D., Timothy, W., & Olchow, J. (2020). Systematic review of an intervention: the use of probiotics to improve health and productivity of calves. *Preventive Veterinary Medicine*, 183 (2020), 105147. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2020.105147>
- Apas, A. L., Dupraz, J., Ross, R., Gonzalez, S. N., & Arena, M. E. (2010). Probiotic administration effect on fecal mutagenicity and microflora in the goat's gut. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 110, 537-540. <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2010.06.005>
- Arsene, M. M. J., Davares, A. K. L., Andreevna, S. L., Vladimirovich, E. A., Carime, B. Z., Marouf, R., & Khelifi, I. (2021). The use of probiotics in animal feeding for safe production and as potential alternatives to antibiotics, *Veterinary World*, 14(2), 319-328. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.319-328>
- Ashraf, R., & Shah, N. P. (2014). Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 54, 938-956. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.619671>
- Atalan, G., Demirkan, İ., Yaman, H., Cihan, M., Önder, F., & Sözmen, M. (2003). Effect of topical kefir application on open wound healing an in vivo study. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 9(1), 43-47.
- Babaç, D. (2014). *Cryptosporidium parvum* ile deneysel enfekte buzağlarda serum demir, bakır ve çinko konsantrasyonlarının incelenmesi. (Tez No. 376900) [Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi] YÖK Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/giris.jsp>
- Baiomy, A. A. (2011). Influence of live yeast culture on milk production, composition and some blood metabolites of ossimi ewes during the milking period. *American Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 1, 158-167. <https://doi.org/10.3923/ajbmb.2011.158.167>
- Benson, A. K., Kelly, S. A., Legge, R., Ma, F., Low, S. J., Kim, J., Zhang, M., Oh, P. L., Nehrenberg, D., & Hua, K. (2010). Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. *Proceedings of the National Academy*

- of Sciences of the United States of America, 107, 18933-18938. <https://doi.org/10.1073/pnas.1007028107>
- Bilginer, H., & Çetin, B. (2019). Probiyotikler ve belirlenmelerinde kullanılan in vitro testler. *Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*, 50(3), 312-325. <https://doi.org/10.17097/ataunizfd.549552>
- Boirivant, M., & Strober, W. (2007). The mechanism of action of probiotics. *Current Opinion in Gastroenterology*, 23, 679-692. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e3282f0cfc>
- Bruno, R. G., Rutigliano, H. M., Cerri, R. L., Robinson, P. H., & Santos, J. E. (2009). Effect of feeding *Saccharomyces Cerevisiae* on performance of dairy cows during summer heat stress. *Animal Feed Science and Technology* 150, 175-186. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2008.09.001>
- Callaway, T. R., Edrington, T. S., Anderson, R. C., Harvey, R. B., Genovese, K. J., Kennedy, C. N., Venn, D.W., & Nisbet, D. J. (2008). Probiotics, prebiotics and competitive exclusion for prophylaxis against bacterial disease. *Animal Health Research Reviews*, 9(2), 217-225. <https://doi.org/10.1017/S1466252308001540>
- Cao, L. T., Wu, J. Q., Xie, F., Hu, S. H., & Mo, Y. (2007). Efficacy of nisin in treatment of clinical mastitis in lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 90(8), 3980-3985. <https://doi.org/10.3168/jds.2007-0153>
- Chaucheyras-Durand, E., & Fonty, G. (2002). Influence of yeast (*Saccharomyces cerevisiae* CNCM I-1077) on microbial colonization and fermentations in the rumen of new-born lambs. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 14(1), 30-36. <https://doi.org/10.1080/089106002760002739>
- Chaves, B. D., Brashears, M. M. & Nightingale, K. K. (2017). Applications and safety considerations of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in animal and human health. *Journal of Applied Microbiology*, 123(1), 18-28. <https://doi.org/10.1111/jam.13438>.
- Click, R. E. (2011). A 60-day probiotic protocol with *Dietzia* subsp. C79793-74 prevents
- Çetin, B. (2006). Koruyucu kültür ve laktik asit uygulamalarının tavuk etinde raf ömrü ve *Salmonella Typhimurium* gelişimi ve önemli bazı mikroorganizmaların inhibisyonu üzerine etkileri (Tez No. 181475) [Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi] YÖK Tez Merkezi. <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/giris.jsp>
- Çomak-Göçer, E. M. Ç., Ergin, F., & Küçükçetin, A. (2016). Sindirim sistemi modellerinde probiyotik mikroorganizmaların canlılığı. *Akademik Gıda Dergisi*, 14(2), 158-165.
- Dagnaw Fenta, M., Gebremariam, A. A., & Mebratu, A. S. (2023). Effectiveness of probiotic and combinations of probiotic with prebiotics and probiotic with rumenototics in experimentally induced ruminal acidosis

- sheep. *Veterinary Medicine Research and Reports*, 14, 63-78. <https://doi.org/10.2147/VMRR.S396979>
- development of Johne's disease parameters after in utero and/or neonatal MAP infection. *Virulence*, 2, 337-347. <https://doi.org/10.4161/viru.2.4.16137>
- Dimova, N., Baltadjieva, M., Karabashev, V., Laleva, S., Popova, Y., Slavova, P., Krastanov, J., & Kalaydjiev, G. (2013) Effect of adding of probiotic "Zovovit" at feeding of lambs from breed synthetic population Bulgarian milk. *Bulgarian Journal of Agricultural Science*, 19(Supplement 1), 98-101.
- Ekwemalor, K., Asiamah, E., Osei, B., Ismail, H., & Worku, M. (2017). Evaluation of the effect of probiotic administration on gene expression in goat blood. *Journal of Molecular Biology Research*, 7(1), 88. <https://doi.org/10.5539/jmbr.v7n1p88>
- Fitzpatrick, L. R. (2013). Probiotics for the treatment of *Clostridium difficile* associated disease *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 4(3), 47-52. <https://doi.org/10.4291/wjgp.v4.i3.47>
- Forsythe, P. (2011). Probiotics and lung diseases. *Chest*, 139(4), 901-908. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1861>
- Hammon, H. M., Liermann, W., Friteten, D., & Koch, C. (2020). Review: importance of colostrum supply and milk feeding intensity on gastrointestinal and systemic development in calves. *Animal*, 14, 133-143. <https://doi.org/10.1017/S1751731119003148>
- Harimurti, S., & Hadisaputro, W. (2015). Probiotics in poultry. In: *Beneficial microorganisms in agriculture, aquaculture and other areas*. Springer, Cham, pp. 1-19. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-23183-9-1>
- Hayek, S. A., & Ibrahim, S. A. (2013). Current limitations and challenges with lactic acid bacteria: A review. *Food and Nutrition Sciences*, 4(11), 73. <https://doi.org/10.4236/fns.2013.411A010>
- Hemaiswary, S., Raja, R., Ravikumar, R., & Carvalho, I. S. (2013). Mechanism of action of probiotics. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 56(1), 113-119. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132013000100015>
- Hossain, M. I., Sadekuzzaman, M., & Ha, S. D. (2017). Probiotics as potential alternative biocontrol agents in the agriculture and food industries: A Review. *Food Research International*, 100, 63-73. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.07.077>
- Hulbert, L. E., & Moisa, S. J. (2016). Stress, immunity, and the management of calves. *Journal of Dairy Science*, 99, 3199-3216. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10198>.
- Hussein, A. F. (2014). Effect of biological additives on growth indices and physiological responses of weaned Najdi ram lambs. *Journal of Experimental Biology and Agricultural Sciences*, 2, 597- 607.

- Jatkauskas, J., & Vrotniakiene, V. (2010). Effects of probiotic dietary supplementation on diarrhoea patterns, faecal microbiota and performance of early weaned calves. *Veterinari Medicina*, 55(10), 494-503.
- Johnston, B. C., Ma, S. S., Goldenberg, J. Z., Thorlund, K., Vandvik, P. O., Loeb, M., & Guyatt, G. H. (2012). Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 157, 878-888. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-12-201212180-00563>
- Kechagia, M., Basoulis, D., Konstantopoulou, S., Dimitriadi, D., Gyftopoulou, K., Skarmoutsou, N., & Fakiri, E.M. (2013). Health benefits of probiotics: A Review. *ISRN Nutr*, 481651, 1-7. <https://doi.org/10.5402/2013/481651>
- Koop-Hoolihan, L. (2001). Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: A review. *American Dietetic Association*, 101, 229-238. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(01\)00060-8](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(01)00060-8)
- Kruis, W., Fric, P., Pokrotnieks, J., Lukas, M., Fixa, B., Kascak, M., Wolff, C., & Schulze, J. (2004). Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*, 53(11), 1617-1623. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.037747>
- Lambo, M. T., Chang, X., & Liu, D. (2021). The recent trend in the use of multistrain probiotics in livestock production: An Overview. *Animals*, 11, 2805. <https://doi.org/10.3390/ani11102805>
- Lema, M., Williams, L., & Rao, D. R. (2001). Reduction of fecal shedding of enterohemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7 in lambs by feeding microbial feed supplement. *Small Ruminant Research*, 39: 31-39. [https://doi.org/10.1016/s0921-4488\(00\)00168-1](https://doi.org/10.1016/s0921-4488(00)00168-1)
- Liong, M. T. (2007). Probiotics: A critical review of their potential role as antihypertensives, immune modulators, hypocholesterolemic, and perimenopausal treatments. *Nutrition Reviews*, 65(7), 316-328. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2007.tb00309.x>
- Maragkoudakis, P. A., Mountzouris, K. C., Rosu, C., Zoumpopoulou, G., Papadimitriou, K., Dalaka, E., Hadjipetrou, A., Theofanous, G., Strozzi, G. P., Carlini, N., Zervas, G., & Tsakalidou, E. (2010). Feed supplementation of *Lactobacillus Plantarum* PCA 236 modulates gut microbiota and milk fatty acid composition in dairy goats-a preliminary study. *International Journal of Food Microbiology*, 141(Suppl 1), 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2010.03.007>
- Mirzaei, A., Razavi, S. A., Babazade, D., Laven, R., & Saeed, M. (2022). Roles of probiotics in farm animals: A Review. *Farm Animal Health and Nutrition*, 1(1), 17-25. <https://doi.org/10.58803/fahn.v1i1.8>

- Musa, H. H., Wu, S. L., Zhu, C. H., Seri, H. I., & Zhu, G. Q. (2009). The Potential benefits of Probiotics in animal production and health. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8, 313-321.
- Noori, M., Alikhani, M., & Jahanian, R. (2016). Effect of partial substitution of milk with probiotic yogurt of different pH on performance, body conformation and blood biochemical parameters of Holstein calves. *Journal of Applied Animal Research*, 44, 221-229. <https://doi.org/10.1080/09712119.2015.1031772>
- Ohashi, Y., & Ushida, K. (2009). Health-beneficial effects of probiotics: Its mode of action. *Animal Science Journal*, 80(4), 361-371. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2009.00645.x>
- Olufayo, O. O., & Irivboje, O. A. (2020). Importance and attribute of probiotics in small ruminant's nutrition and health. *Federal Polytechnic Ilaro Journal of Pure And Applied Sciences*, 2(2), 48-56.
- Peterson, R. E., Klopfenstein, T. J., Erickson, G. E., Folmer, J., Hinkley, S., Moxley, R. A., & Smith, D. R. (2007). Effect of *Lactobacillus acidophilus* strain NP51 on *Escherichia coli* O157: H7 fecal shedding and finishing performance in beef feedlot cattle. *Journal of Food Protection*, 70, 287-291. <https://doi.org/10.4315/0362-028x-70.2.287>
- Pothoulakis, C., & Lamont, J. T. (2001). Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions II. The integrated response of the intestine to *Clostridium difficile* toxins. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 280, <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.280.2.G178>
- Quigley J. (2011). Direct-fed microbials (probiotics) in calf diets. *Bovine Alliance on Management and Nutrition*, 1-4.
- Ragfar, N. (2007). Ruminal acidosis prevention and treatment. *Journal of Animal Science*, 4(10), 20-56.
- Rai, V., Yadav, B., & Lakhani, G. (2013). Applications of probiotic and prebiotic in animals production: A review. *Journal of Ecology and Environment*, 31, 873-876.
- Roos, T. B., de Moraes, C. M., Sturbelle, R. T., Dummer, L. A., Fischer, G., & Leite, F. P. L. (2018). Probiotics *Bacillus toyonensis* and *Saccharomyces boulardii* improve the vaccine immune response to Bovine herpesvirus type 5 in sheep. *Research in Veterinary Science*, 117, 260-265. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2017.12.022>
- Safari, R., Adel, M., Lazado, C. C., Caipang, C. M. & Dadar, M. (2016). Host-derived probiotics *Enterococcus casseliflavus* improves resistance against *Streptococcus iniae* infection in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) via immunomodulation. *Fish Shellfish Immunol*, 52, 198-205. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2016.03.020>

- Samli, H., Senkoylu, N., Koc, F., Kanter, M., & Agma, A. (2007). Effects of enterococcus faecium and dried whey on broiler performance, gut histomorphology and intestinal microbiota. *Archeology of Animal Nutrition*, 61, 42-49. <https://doi.org/10.1080/17450390601106655>
- Sargison, N., & Scott, P. (2010). The implementation and value of diagnostic procedures in sheep health management. *Small Ruminant Research*, 92(1-3), 2-9. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2010.04.019>
- Sayed, A. S. (2003). Studies on the influences of pronifer as a probiotic on the clinical, hematological and biochemical status of goat kids. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 99, 131-143.
- Schierack, P., Filter, M., Scharek, L., Toelke, C., Taras, D., Tedin, K., Haverson, K., Lubke-Becker, A., & Wieler, L. H. (2009). Effects of *Bacillus cereus* var. *toyoi* on immune parameters of pregnant sows. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 127, 26-37. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.09.002>
- Schmitz, S., Werling, D., & Allenspach, K. (2015). Effects of ex-vivo and in-vivo treatment with probiotics on the inflammasome in dogs with chronic enteropathy. *PLoS One*, 10(3), e0120779. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120779>
- Schofield, B. J., Lachner, N., Le, O. T., McNeill, D. M., Dart, P., Ouwerkerk, D., Hugenholtz, P., & Klieve, A. V. (2018). Beneficial changes in rumen bacterial community profile in sheep and dairy calves as a result of feeding the probiotic *Bacillus amyloliquefaciens* H57. *Journal of Applied Microbiology*, 124, 855-866. <https://doi.org/10.1111/jam.13688>
- Schultz, M., & Sartor, R. B. (2000). Probiotics and inflammatory bowel diseases. *The American Journal of Gastroenterology*, 95(1), 19-21.
- Seo, J. K., Kim, S. W., Kim, M. H., Santi, D., Kam, D. K., & Ha, J. K. (2010). Direct-fed microbials for ruminant animals. *Asian Australasian Journal of Animal Sciences*, 23, 1657-1667. <https://doi.org/10.5713/ajas.2010.r.o8>
- Shaheen, M. (2017). *Health Management and Disease Control Practices for Dairy Cattle*. New Delhi, India, Narendra Publications.
- Signorini, M. L., Soto, L. P., Zbrun, M. V., Sequeira, G. J., Rosmini, M. R., & Frizzo, L. S. (2012). Impact of probiotic administration on the health and fecal microbiota of young calves: a meta-analysis of randomized controlled trials of lactic acid bacteria. *Research in Veterinary Science*, 93, 250-258. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2011.05.001>
- Tannis, A. (2008). *How you can use probiotics to fight cholesterol, cancer, superbugs, digestive complaints and more*. HarperCollins Publishers Ltd, Toronto, Ontario, Canada.

- Taras, D., Vahjen, W., Macha, M., & Simon, O. (2006). Performance, diarrhea incidence, and occurrence of *Escherichia coli* virulence genes during long-term administration of a probiotic *Enterococcus faecium* strain to sows and piglets. *Journal of Animal Science*, 84, 608-617. <https://doi.org/10.2527/2006.843608x>
- Tsiouris, C. G., & Tsiouri, M. G. (2017). Human microflora, probiotics and wound healing. *International Wound Journal*, 19, 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.wndm.2017.09.006>
- Tung, J. M., Dolovich, L. R., & Lee, C. H. (2009). Prevention of *Clostridium difficile* infection with *Saccharomyces boulardii*: A systematic review. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23, 817-821. <https://doi.org/10.1155/2009/915847>
- Vahedi, H., Ansari, R., Nasseri, M., & Jafari, E. (2010). Irritable bowel syndrome: A review article. *Middle East Journal of Digestive Diseases*, 2, 2008-5249.
- Vondruskova, H., Slamova, R., Trckova, M., Zraly, Z., & Pavlik, I. (2010). Alternatives to antibiotic growth promoters in prevention of diarrhoea in weaned piglets: a review. *Veterinary Medicine*, 55, 199-224. <https://doi.org/10.17221/2998-VETMED>
- Worku, M., Adjei-Fremah, S., Ekwemalor, K., Asiamah, E., & Ismail, H. (2016). 0130 Growth and transcriptional profile analysis following oral probiotic supplementation in dairy cows. *Journal of Animal Science*, 94(supplement 5), 61. <https://doi.org/10.2527/jam2016-0130>
- Yamamoto, S., Nakano, M., Kitagawa, W., Tanaka, M., Sone, T., Hirai, K., & Asano, K. (2014). Characterization of multi-antibiotic-resistant *Escherichia coli* isolated from beef cattle in Japan. *Microbial Ecology*, 29, 136-144. <https://doi.org/10.1264/jsme2.ME13173>
- Yan, F., & Polk, D. B. (2002). Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 277(52), 50959-50965. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207050200>
- Zhang, Y., Wu, S., Ma, J., Xia, Y., Ai, X., & Sun J. (2015). Bacterial protein AvrA stabilizes intestinal epithelial tight junctions via blockage of the C-Jun N-terminal kinase pathway. *Tissue Barriers*, 3(1-2), e972849. <https://doi.org/10.4161/21688362.2014.972849>

İneklerde Uterus Enfeksiyonlarıyla Mücadelede Yenilikçi Bir Yaklaşım: Probiyotikler

Mushap Kuru¹

Özet

Bu kitap bölümünde, ineklerde yaygın olarak görülen uterus enfeksiyonlarına karşı etkili bir alternatif tedavi yöntemi olarak probiyotiklerin potansiyelinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Doğum sonrası dönemde uterusun iyileşmesi ve enfeksiyon riskinin azaltılması, ineklerin üreme performansı ve genel sağlığı açısından kritik öneme sahiptir. Uterus enfeksiyonları, sürü sağlığını ve işletme verimliliğini olumsuz etkileyebilir, bu nedenle etkili tedavi ve koruma yöntemlerini geliştirmek için ciddi araştırmalar yapılmaktadır. Antibiyotiklerin et ile sütteki kalıntısı nedeniyle kullanımının sınırlı olması ve antibiyotik direncinin artması, doğal ve sürdürülebilir tedavi seçeneklerine olan ihtiyacı daha da önemli hale getirdiğinden probiyotikler gibi doğal çözümler araştırılmaktadır. Probiyotikler, doğal mikrobiyota dengesini koruyarak enfeksiyon riskini azaltabilir ve bağışıklık sistemini güçlendirerek hastalıklara karşı direnci artırabilir. Özellikle *Lactobacillus* ve *Pediococcus* türlerine ait probiyotiklerin, ineklerde uterus enfeksiyonlarını önleme ve tedavi etmede etkili olduğunu söyleyebiliriz. Yapılan çalışmalar, belirli laktik asit bakterileri (LAB) suşlarının, özellikle metritis gibi uterus enfeksiyonlarına karşı etkili olabileceğini göstermiştir. Bu LAB suşlarının intravaginal uygulaması, uterus enfeksiyonlarını önleme ve tedavi etme potansiyeline sahiptir. Ayrıca, probiyotiklerin uterus enfeksiyonlarını azaltmada ve üreme performansını artırmada olumlu etkileri olduğu belirlenmiştir. Ancak, probiyotiklerin etkinliği, uygun dozajlar, uygulama yöntemleri ve tedavi süreleri gibi faktörlerin daha ayrıntılı bir şekilde araştırılmasını gerektirmektedir. Bu konudaki ileri çalışmalar, probiyotiklerin uterus enfeksiyonlarının tedavisi ve korunmasında nasıl kullanılabileceği konusunda daha fazla bilgi sağlayarak, bu doğal çözümün sığırların sağlığına olumlu katkıda bulunabileceğini gösterebilir. Uygulanan doğru probiyotik tedaviler, sığırların üreme yeteneklerini artırabilir ve organik işletmelerde antibiyotik kullanımını azaltarak sürdürülebilir hayvancılığı destekleyebilir.

1 Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Doğum ve Jinekoloji Anabilim Dalı, TR-36100, Kars, Türkiye, mushapкуру@hotmail.com, ORCID ID: 0000-0003-4409-251X

1. Giriş

Günümüzde süt endüstrisini sürdürülebilir kılmak ve yüksek ekonomik kazanç elde etmek için çiftliğin reproduktif performans göstergelerinin optimum düzeyde olması oldukça önemlidir. Postpartum dönemde laktasyon stresi, metabolik aktivitenin azalması ve doğum sonrası oluşan genital kanal enfeksiyonları ciddi maddi kayıplara neden olmaktadır. Doğum sonrası metritis, klinik ve subklinik endometritis gibi enfeksiyonlar, üretim kayıplarına, iki doğum arası sürenin ve gebe olmayan hayvan sayısının artmasına, ayrıca hayvanların damızlıktan çıkarılma olasılığının yükselmesine yol açmaktadır (Bellows vd., 2002; Galvão, 2018; Suthar vd., 2022).

Modern yaşam tarzı ile üretim süreçlerinin sanayileşmesi ve yoğunlaşması, insanlar ve hayvanların üreme sistemi mikrobiyomunu olumsuz yönde etkileyen birçok faktörü beraberinde getirmektedir. Stres, kötü beslenme alışkanlıkları, antibiyotik kullanımı, çevresel faktörler ve hijyen koşullarının bozulması gibi etmenler üreme sistemi mikrobiyomunda bir dengesizliğe neden olmaktadır. Mikrobiyom dengesinin bozulması, patojen mikroorganizmaların çoğalmasına ve yararlı mikroorganizmaların azalmasına yol açar. Sonuçta da üreme sistemi mikrobiyomu “dysbiosis” denilen bir duruma geçer. Bu durum, üreme sağlığını olumsuz etkileyebilir ve üreme yeteneği düşürebilir. Bu nedenle, eubiyotik bir dengeye yeniden ulaşmak, üreme sistemi mikrobiyomunun yeniden sağlıklı bir duruma getirilmesi için önemlidir. Bu amaçla, beslenme düzeninin iyileştirilmesi, stres yönetimi, uygun hijyen önlemlerinin alınması ve antibiyotik kullanımının bilinçli bir şekilde yapılması gibi önlemler alınmalıdır. Böylece, üreme sistemi mikrobiyomu yeniden dengelenir ve üreme verimliliği ile üretkenlik açısından daha sağlıklı bir durum elde edilebilir (Adnane & Chapwanya, 2022; Ducatelle vd., 2015; Hashem & Gonzalez-Bulnes, 2022b, 2022a).

Reproduktif sistemdeki dengesiz mikrobiyom, birçok üreme bozukluğu ve infertiliteyle ilişkilendirilmektedir. Günümüzde antibiyotik veya probiyotik kullanımı, üreme sistemi mikrobiyotasını kontrol etmek için iki temel yaklaşımdır. Yapılan birçok çalışma, antibiyotiklerin reproduktif sistemin mikrobiyal enfeksiyon hastalıkları ve buna bağlı infertiliteyle mücadelede faydalı etkilerini doğrulamıştır (Molina vd., 2020; Pereira vd., 2016). Ancak, antibiyotik tedavisi, kısa süreli dahi olsa, erkek ve kadınların üreme verimliliğini olumsuz etkileyebilmektedir (Hashem & Gonzalez-Bulnes, 2022b). Bu nedenle, antibiyotiklerin geniş çaplı kullanımı, çoklu antibiyotik dirençli mikroorganizma türlerinin ortaya çıkmasına ve yayılmasına bağlı olarak ciddi sağlık risklerine yol açabilmektedir (Molina vd., 2020). Bu durum bilim insanlarını, üreme sistemi eubiyosisini korumak için daha güvenli ve

çevre dostu alternatiflerin araştırılmasına teşvik etmektedir. Bu bağlamda, probiyotikler, üreme sistemi mikrobiyotasının yeniden dengelemesine yardımcı olabilecek potansiyel bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (Feng & Liu, 2022; Hashem & Gonzalez-Bulnes, 2022b, 2022a).

Probiyotik temelli tedavilerin hem üreme sağlığı hem de fertilité üzerine olumlu etkilerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar hem insanlarda (Chen vd., 2019; Dhanasekar vd., 2019; Younis & Mahasneh, 2020) hem de hayvan modellerinde (Gu vd., 2019; Nur Mahendra vd., 2022; Quereda vd., 2020) yapılmıştır. Probiyotikler, üreme sistemi eubiyosisini desteklemekte ve konakçının verimliliğini artırmaktadır. Bunun nedeni, probiyotiklerin antimikrobiyal, antioksidan, anti-enflamatuvar ve immün modülatör etkilere sahip olmalarıdır. Özellikle insanlarda probiyotiklerin hem oral hem de vaginal yolla kullanımı mevcuttur ve birçok reproduktif problemi olan kadınlarda (örneğin, vaginozis, polikistik over sendromu ve preterm doğum gibi) probiyotiklerin etkili olduğu belirlenmiştir (Bradshaw vd., 2012; Mastromarino vd., 2009). Hayvan modellerinde ise probiyotikler, endometritis gibi postpartum uterus enfeksiyonları sonucunda oluşan reproduktif problemlerin etkilerini azaltmak amacıyla kullanılmıştır (Gärtner vd., 2015; Madureira vd., 2023; Peter vd., 2018).

Sığırlarda uterusda bulunan kommensal laktobasil türlerinin endometrial epitelyal hücreler üzerinde immün modülatör etkilere sahip olabileceği ifade edilmiştir. *L. ruminis* ve *L. amylovorus*, pro-inflamatuvar faktörlerin sentezini ve salınımını artırabildiği, bu da inflamatuvar yanıtın uyarılmasıyla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Öte yandan, *L. buchneri*'nin bu faktörler üzerinde belirgin bir etkisi olmadığı da tespit edilmiştir. Sığırlarda uterus sağlığını etkileyebilecek kommensal bakterilerin varlığı ve bu bakterilerin immünolojik süreçlere katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Bu veriler sığırlarda üreme hastalıkları üzerine tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde önemli bir adım olabilecektir. Ancak, karmaşık mekanizmaların rol oynadığı bu gibi sistemler üzerinde daha fazla araştırma yapılması ve farklı faktörlerin etkilerinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi de gerektiği unutulmamalıdır (Gärtner vd., 2015).

Düvelerde gebelik süreci boyunca vaginal ve fekal mikrobiyotanın üremeyle ilişkili potansiyel bir biyobelirteç olduğunu ortaya koymak amacıyla takipler yapılmıştır. Vaginal ve fekal mikrobiyotların analizinde, vaginal örnekleme sırasında *Histophilus*, *Clostridiaceae* ve *Campylobacter* gibi bakterilerin, fekal örnekleme sırasında ise *Bacteroidales* ve *Dorea* gibi bakterilerin gebelik durumunu tahmin etmede kullanılan potansiyel belirleyiciler olabileceği ileri sürülmüştür. Bu bulgular, sığır üreme performansının değerlendirilmesi ve iyileştirilmesi için mikrobiyotanın bir araç olarak kullanılabilirliğini

göstermektedir. Yine de bu biyobelirteçlerin geçerliliğinin doğrulanması ve diğer etkenlerle etkileşimlerinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir (Deng vd., 2019).

Bu kitap bölümünde, ineklerde postpartum süreçte sıklıkla karşılaşılan uterus enfeksiyonlarıyla mücadelede yenilikçi bir yaklaşım olarak probiyotiklerin hem tedavi hem de koruma etkinliği ile alakalı bilgi vermek amaçlanmıştır.

2. İneklerde Uterus Enfeksiyonlarıyla Mücadelede Yenilikçi Bir Yaklaşım: Probiyotiklerin Tedavi ve Koruma Etkinliği

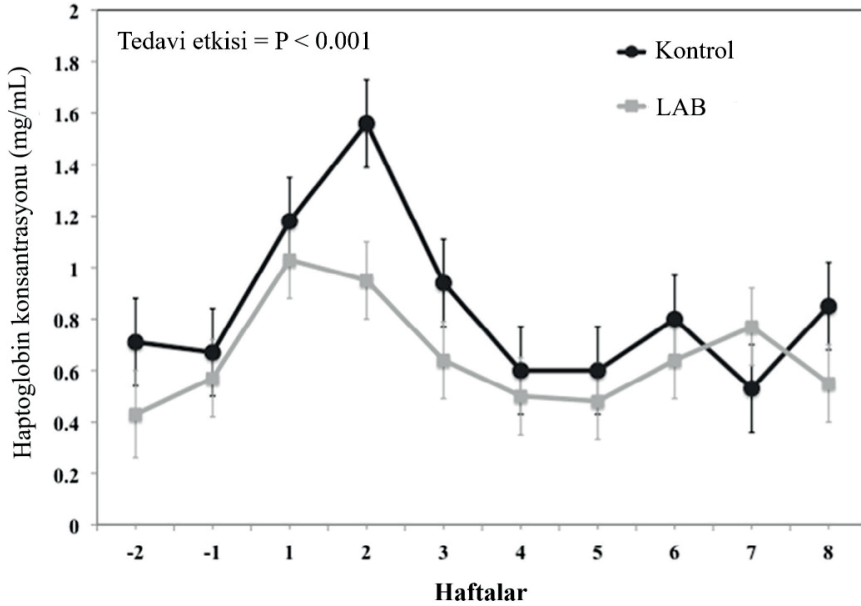
Postpartum süreç, doğumdan sonraki süre ve uterusun tamamen iyileşmesi arasındaki yaklaşık 40 günlük süreyi kapsamaktadır. Doğumdan sonra ve bir sonraki gebeliğin başarıyla gerçekleşmesi arasında, uterusun iyileşmesi, endometriyumun rejenerasyonu, ovaryumda siklik aktivitenin başlaması ve bakteriyel kontaminasyonun ortadan kaldırılması gibi dört eşzamanlı olayın tamamlanması gerekmektedir. İnek, doğumdan sonra uterusu yüksek düzeyde bakteriyel kontaminasyona maruz kalmasıyla diğer evcil hayvan türlerinden ayrılmaktadır. Dahası, patojenik bakteriler sıklıkla uterusu kalıcı olup klinik problemlere neden olarak subfertilite ve infertiliteye yol açmaktadır. Yoğun olarak uterusun bakteriyel kontaminasyonu, ovaryumda folikül büyümesinin ve fonksiyonunun azalmasıyla ilişkilendirmiştir. Doğum sonrası uterus ve ovaryum arasındaki ilişkilerin anlaşılması ve uterus enfeksiyonunun etkisini azaltılması, sığır yetiştiriciliğinde üreme açısından karşılaşılan zorluklardan biridir (Azawi, 2008; Kaya vd., 2015; Oral vd., 2014; Sheldon, 2004; Sheldon & Dobson, 2004).

Fizyolojik koşullarda altında, bir süt ineğinin vaginal kanalında başta laktik asit bakterileri (LAB) olmak üzere çeşitli bakteriler bulunmaktadır (Otero vd., 2006; Rodríguez vd., 2011; Wang vd., 2013). *Enterococcus*, *Lactobacillus* ve *Pediococcus* türlerine ait basil ve LAB'ın hem sağlıklı hem de enfekte ineklerin vaginal kanallarında bulunduğu ifade edilmiştir. Bununla birlikte, enfekte ineklerde, vaginal bakteri popülasyonunda *Escherichia coli*'nin daha yoğun olarak bulunduğu bildirilmiştir (Wang vd., 2013). *Lactobacillus* suşları da laktik asit, H₂O₂ ve bakteriyosin üretilmesi sayesinde vaginada diğer endojen bakterilerin büyümesini baskılamaktadır (Aroutcheva vd., 2001). Organik asit üretimi, vaginal pH değerini asidik seviyelerde tutarak çoğu endojen patojenik bakteri için uygun olmayan bir ortam oluşturur (Reid, 2002). Sağlıklı ineklerin üreme sisteminden izole edilen LAB'ların sütçü sığırlarda uterus enfeksiyonlarına karşı koruyucu veya tedavi edici olarak kullanılması önerilmiştir (Kummer vd., 1997; Nader-Macías vd., 2008; Otero vd., 2006).

İneklerde metritisin önlenmesinde kullanılabilecek faydalı özelliklere sahip probiyotik adayları araştırılırken, LAB izole edilmiş ve bu suşlar *E. coli*'yi inhibe edebilmiştir. Sadece birkaç suş, metritis vakalarında izole edilen *Actinomyces pyogenes* patojenini inhibe etmeyi başarabilmiştir. Suşların çoğu *Lactobacillus fermentum* olarak, birkaç suş *Lactobacillus gasseri* ve bir suş ise *Lactobacillus rhamnosus* olarak tanımlanabilmiştir. İlgili suşların, belirli metritis patojenlerini inhibe etme kapasitesine sahip olduğu da belirlenmiştir ve laktasyon stresi altındaki yüksek süt veren ineklerde metritisin önlenmesi için probiyotik bir ürünün kullanılabileceği belirtilmiştir (Otero vd., 2006)

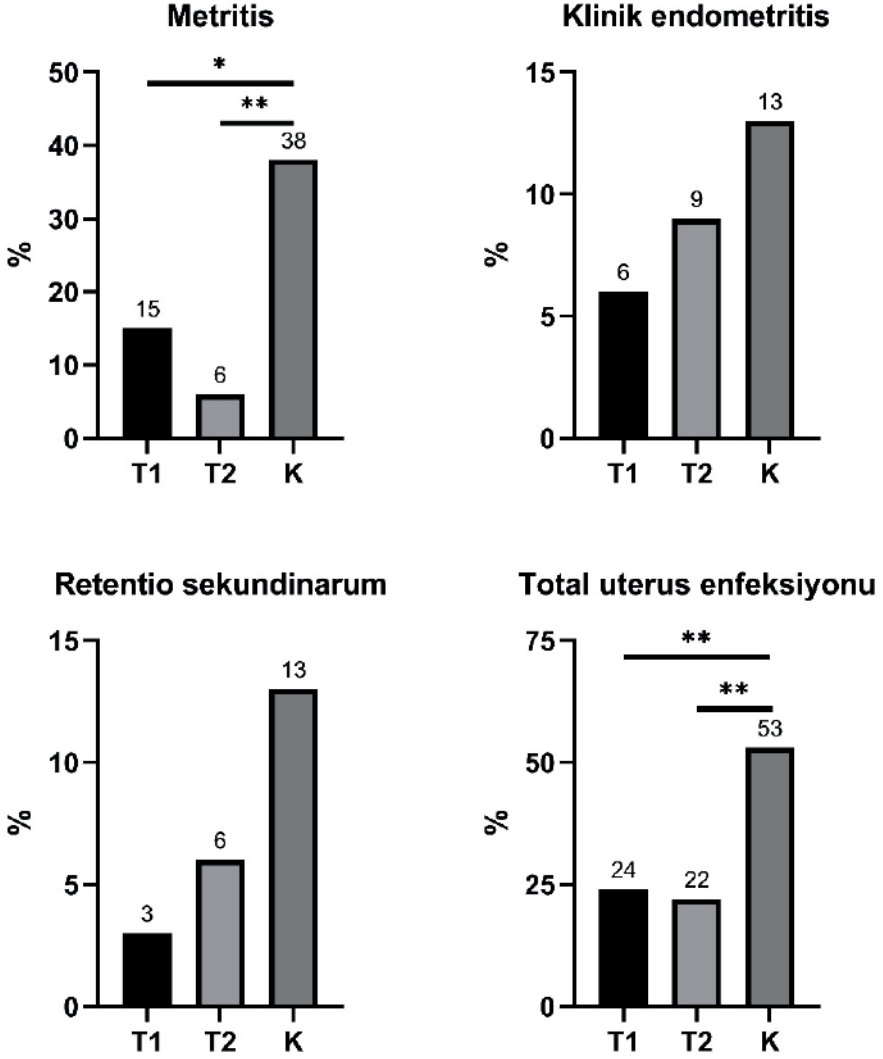
İneklerde laktobasil türlerinin intrauterin uygulamasının, uterus lumeninde hücre sayısında yüksek derecede anlamlı artışlar belirlenmiştir. Ek olarak endometriumda hücresel infiltrasyonun, genellikle belirgin sınırları olmayan lenfoid nodüller oluşturan özellikle lenfositlerin birikimi nedeniyle olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, mast hücrelerinin ve makrofajların infiltrasyonu da belirgin olduğu tespit edilmiştir. Endometriumun hücresel infiltrasyonunun, tedavi sonrası 12. günde hala devam ettiği ve epitelyal hücrelerin herhangi bir değişiklik belirtisi göstermediği belirlenmiştir. Yine çalışmada laktobasillerin endometrial hücre savunma mekanizmaları üzerindeki uyarıcı etkisinin ve bunların patojen mikroorganizmaların büyümesi üzerindeki inhibisyon etkilerinin, sığırlarda endometritis vakalarının önlenmesi ve tedavisinde alternatif bir seçenek olarak umut verici olabileceği belirtilmiştir (Kummer vd., 1997).

Sütçü ineklerde LAB kombinasyonunun intravaginal uygulamasının doğum sonrası 3. haftada purulent vaginal akıntı insidansını azaltmıştır. Uterus enfeksiyonlarıyla sıklıkla ilişkilendirilen bir akut faz protein olan plazma haptogloblin konsantrasyonu da LAB karışımıyla tedavi edilen ineklerde doğum sonrası 2. ve 3. haftada anlamlı şekilde azalmıştır (Şekil 1). LAB ile tedavi, genel gebelik oranını iyileştirmemesine rağmen ilginç bir şekilde multipar ineklerde süt üretimini arttırmıştır (Ametaj vd., 2014).



Şekil 1. Laktik asit bakterileri (LAB) içeren bir karışımın intravaginal olarak uygulanan sütçü ineklerde plazma haptogloblin konsantrasyonlarının değişimi. Gruplar arasında postpartum 2. ve 3. haftada anlamlı fark belirlenmiştir. Dolayısıyla LAB uygulamasının tedavi etkisi anlamlı olarak belirlenmiştir Şekilde eksi olarak ifade edilen haftalar gebeliğin son iki haftasını ifade etmektedir (Ametaj vd., 2014).

Peripartum süreçteki sütçü ineklerde sağlık durumu, bağışıklık tepkisi ve uterus enfeksiyonlarının görülme sıklığı üzerine yapılan bir araştırmada, doğum öncesinde intravaginal olarak farklı dozlarda LAB karışımının (*Lactobacillus sakei* FUA3089, *Pediococcus acidilactici* FUA3138 ve *Pediococcus acidilactici* FUA3140) etkisi değerlendirilmiştir. İntravaginal LAB uygulaması, metritis ve total uterus enfeksiyonlarının görülme sıklığını azaltmıştır (Şekil 2). Ayrıca, LAB uygulaması sistematik olarak lipopolisakkarit bağlayıcı protein seviyelerini düşürmüştü ve serum amiloid A seviyelerinde azalma eğilimini sağlamıştır. Vaginal mukuslarda sekretuar immunglobulin A seviyelerini arttırmıştır. Dolayısıyla LAB tedavisinin uterus enfeksiyonlarının görülme sıklığını azalttığı, sistemik bağışıklık yanıtında düzenleme sağladığı görülmektedir. Bu bağlamda intravaginal LAB uygulaması peripartum süreçteki sütçü ineklerin sağlık durumunu iyileştirmede potansiyel bir strateji olabileceği söylenebilir (Deng vd., 2015).



Şekil 2: Laktik asit bakterilerinin (LAB) peripartum süreçte farklı dozlarının uterus enfeksiyonu üzerine etkisi. T1: Doğum öncesi iki doz LAB uygulama grubu, T2: Doğum öncesi iki doz ve doğum sonrası bir doz LAB uygulama grubu, K: Kontrol grubu, bu gruba yalnızca taşıyıcı madde uygulaması yapılmıştır. Total uterus enfeksiyonları hesaplamasında metritis, klinik endometritis ve pyometra olguları dikkate alınmıştır. *: $P < 0,05$, **: $P < 0,01$. Grafikler Deng ve arkadaşlarının verileri modifiye edilerek yeniden oluşturulmuştur (Deng vd., 2015).

Dört laktik asit bakterisinin (*Lactobacillus rhamnosus*, *Pediococcus acidilactici*, *Lactobacillus reuteri* ve *Lactobacillus sakei*) *E. coli* enfeksiyonunu ve endometrial hücrelerdeki inflamasyonu düzenleme potansiyelini değerlendirildiği bir çalışmada *L. sakei* ve *L. reuteri*, *E. coli* kaynaklı enfeksiyonu önlemede olumlu

bir etki göstermiştir (%87 ve %78). Bu laktik asit bakterileri aynı zamanda doku inflamasyonunda doza bağlı olarak değişken bir etkiye sahip olmuş ve proinflamatuvar durumu daha da kötüleştirebileceği görülmüştür. *P. acidilactici* ile *E. coli* enfeksiyonu belirgin bir şekilde azalmış (%83'e kadar), *L. rhamnosus* varlığında ise proinflamatuvar sitokinler olan IL-8 ve IL-1β'nin ekspresyonu anlamlı bir şekilde düşmüştür (%85 ve %5). Dolayısıyla, bazı LAB'ların sığırda endometrial enfeksiyon ve inflamasyonun düzenlenmesinde dikkat çekici bir potansiyele sahip olduğu söylenebilir. Tabii ki LAB probiyotiklerinin farklı dozlarının kombinasyonunun etkisini değerlendiren ileri çalışmalar, patojen enfeksiyonlarını azaltma ve endometrium inflamasyonunu düzenleme arasında uygun bir denge oluşturmak için önemli olabilir ve bu şekilde in vivo çalışmalar yapılarak etkileri daha net şekilde ortaya koyulabilecektir (Genís vd., 2016). Yine benzer araştırmacıların yaptığı farklı bir çalışmada, sığırlarda doğumdan sonra görülen bakteriyel kontaminasyon ve inflamasyon nedeniyle etkilenen uterus fonksiyonunu azaltmak amacıyla bir LAB kombinasyonu hazırlanmıştır. In vitro olarak yapılan deneyde, primer endometrial epitel hücreleri kültürlenerek, LAB kombinasyonlarının bazal doku inflamasyonu ve *E. coli* enfeksiyonu üzerine etkisi incelenmiştir. Seçilen LAB kombinasyonunun, *E. coli* enfeksiyonunu önlemede etkili olduğu gibi, doku inflamasyonunu da düzenleme potansiyeline sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca, *Lactobacillus rhamnosus*, *Pediococcus acidilactici* ve *Lactobacillus reuteri* kombinasyonunun, *E. coli* enfeksiyonunu önlemede ve inflamasyonu azaltmada önemli bir etkisi olduğu belirlenmiştir. Yine LAB probiyotiklerinin *E. coli* enfeksiyonunun temel patolojik etkilerini düzenleme, azaltma ve nötralize etme yeteneği göstererek postpartum dönemde ineklerde metritis olguları karşısında terapötik ve profilaktik bir alternatif olarak umut vadettiği ifade edilmiştir (Genís vd., 2017).

Doğum öncesi intravaginal probiyotik kullanımının doğum sonrası metritis insidans riski ve ilk suni tohumlama sonrası gebe kalma riski üzerindeki etkileri değerlendirildiğinde probiyotik tedavi uygulanan çiftlikteki ineklerde metritis insidansının azaldığı görülmüş ancak diğer çiftlikteki ineklerde aynı etki gözlenmemiştir. Probiyotik tedavisi, doğum sonrası ilk suni tohumlama sırasında östrus tespit edilen ineklerin oranını artırmıştır. Genel olarak, doğum öncesi ineklere intravaginal probiyotik uygulamasının metritis ve subklinik endometritis insidans riskini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir, ancak bu ilişki üzerine çiftlik şartlarının önemli olduğu tespit edilmiştir. Yine probiyotiklerin uterus enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotik ihtiyacını azaltma konusunda potansiyel bir araç olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, probiyotiklerin, uterus enfeksiyonlarını önleme ve ilk doğum sonrası suni tohumlama için hormon müdahalesi ihtiyacını azaltma konusunda daha etkili bir araç olabileceği belirtilmiştir (Madureira vd., 2023).

Subklinik endometritisli ineklerin üreme performansı, uterus sağlığı ve endometriyal pro-enflamatuar faktörlerin mRNA ekspresyonu üzerine *Lactobacillus buchneri* DSM 32407'nin intrauterin uygulaması gebelik oranını arttırmış ve gebeliği 200. gününde olan ineklerin gebelik için median gün sayısı daha kısa olmuştur. Uygulamadan üç hafta sonra, CXCL1/2, CXCL3, CXCR2, IL1 β , IL8 ve PTPRC'nin endometrial mRNA ekspresyonunun azaldığı görülmüştür. Dolayısıyla *L. buchneri* DSM 32407, subklinik endometritisli ve sağlıklı ineklerin reproduktif performansını arttırabildiği görülmüştür. Bu laktobasil türü, doğum sonrası günlerde (postpartum 24-30 günler arasında) ineklere intrauterin olarak uygulandıktan bir hafta sonra lokal bağışıklık sistemi üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olabileceği belirlenmiştir. Özellikle bu tedavi puerperal dönemde fayda sağlayabilir ve muhtemelen uterus lümeninden patojenik bakterilerin eliminasyonunu destekleyebilir. Uygulamadan üç hafta sonra, birkaç pro-enflamatuar faktörün endometrial mRNA ekspresyonu azaldığından yerel inflamasyonun kontrol altına alındığını ve muhtemelen daha önceki patojenik bakteriler üzerine etkili olduğunu göstermektedir. Bu durum da üreme performans gösterge parametrelerinin artışıyla ilişkili olabilir (Peter vd., 2018).

3. Sonuç

İneklerde uterus enfeksiyonları, postpartum süreçte bir dizi fizyolojik parametreyi etkileyerek işletmelerin sürü sağlığı kontrolünde olumsuz değişikliklere neden olur. Bu durum, işletmelerin mali açıdan zarar görmesine yol açabilir. Günümüzde, uterus enfeksiyonlarını önlemek ve tedavi etmek amacıyla birçok girişim geliştirilmiştir. Ancak, antibiyotik kullanımı gibi yaygın yöntemlerin organik işletmelerde sınırlı olması ve antibiyotik direncinin hızla artması gibi ciddi sorunlarla karşı karşıyayız. Antibiyotiklerin kullanımının kısıtlanması gerekliliği organik işletmeler için daha da önemlidir. Bu işletmeler, doğal ve sürdürülebilir üretim yöntemleriyle öne çıkar ve antibiyotiklerin sınırlı kullanımı bu prensiplerin bir parçasıdır. Ancak, uterus enfeksiyonlarının tedavisinde antibiyotiklerin etkinliği göz önüne alındığında, alternatif çözümler bulunması gerekmektedir. Bu noktada, probiyotikler önemli bir potansiyele sahiptir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, probiyotiklerin ineklerde uterus enfeksiyonlarının tedavi ve korunmasında etkili olabileceğini göstermektedir. Probiyotikler, ineklerin doğal mikrobiyota dengesini koruyarak enfeksiyon riskini azaltabilir ve bağışıklık sistemini güçlendirebilir. Ancak, bu yeni tedavi yönteminin etkinliğini kesinleştirmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılacak ileri araştırmalar, probiyotiklerin en uygun dozajlarını, uygulama yöntemlerini ve tedavi sürelerini belirleyebilir. Bu çalışmalar, literatüre önemli katkı sağlayarak, probiyotiklerin uterus enfeksiyonlarının tedavisi ve korunmasında nasıl kullanılacağına dair netlik kazandırabilir.

KAYNAKLAR

- Adnane, M., & Chapwanya, A. (2022). A review of the diversity of the genital tract microbiome and Implications for fertility of cattle. *Animals*, 12(4), 460. <https://doi.org/10.3390/ANI12040460>
- Ametaj, B. N., Iqbal, S., Selami, F., Odhiambo, J. F., Wang, Y., Gänzle, M. G., Dunn, S. M., & Zebeli, Q. (2014). Intravaginal administration of lactic acid bacteria modulated the incidence of purulent vaginal discharges, plasma haptoglobin concentrations, and milk production in dairy cows. *Research in Veterinary Science*, 96(2), 365-370. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2014.02.007>
- Aroutcheva, A., Gariti, D., Simon, M., Shott, S., Faro, J., Simoes, J. A., Gurguis, A., & Faro, S. (2001). Defense factors of vaginal lactobacilli. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185(2), 375-379. <https://doi.org/10.1067/MOB.2001.115867>
- Azawi, O. I. (2008). Postpartum uterine infection in cattle. *Animal Reproduction Science*, 105(3-4), 187-208. <https://doi.org/10.1016/j.ANIREPROSCI.2008.01.010>
- Bellows, D. S., Ott, S. L., & Bellows, R. A. (2002). Review: Cost of reproductive diseases and conditions in cattle. *The Professional Animal Scientist*, 18(1), 26-32. [https://doi.org/10.15232/S1080-7446\(15\)31480-7](https://doi.org/10.15232/S1080-7446(15)31480-7)
- Bradshaw, C. S., Pirodda, M., de Guingand, D., Hocking, J. S., Morton, A. N., Garland, S. M., Fehler, G., Morrow, A., Walker, S., Vodstrcil, L. A., & Fairley, C. K. (2012). Efficacy of oral metronidazole with vaginal clindamycin or vaginal probiotic for bacterial vaginosis: Randomised placebo-controlled double-blind trial. *PLoS ONE*, 7(4), e34540. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0034540>
- Chen, Y., Li, Z., Tye, K. D., Luo, H., Tang, X., Liao, Y., Wang, D., Zhou, J., Yang, P., Li, Y., Su, Y., & Xiao, X. (2019). Probiotic supplementation during human pregnancy affects the gut microbiota and immune status. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9, 254. <https://doi.org/10.3389/FCIMB.2019.00254>
- Deng, F., McClure, M., Rorie, R., Wang, X., Chai, J., Wei, X., Lai, S., & Zhao, J. (2019). The vaginal and fecal microbiomes are related to pregnancy status in beef heifers. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 10(1), 92. <https://doi.org/10.1186/S40104-019-0401-2>
- Deng, Q., Odhiambo, J. F., Farooq, U., Lam, T., Dunn, S. M., & Ametaj, B. N. (2015). Intravaginal lactic Acid bacteria modulated local and systemic immune responses and lowered the incidence of uterine infections in periparturient dairy cows. *PLoS ONE*, 10(4), e0124167. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0124167>

- Dhanasekar, K. R., Shilpa, B., Gomathy, N., & Kundavi, S. (2019). Prenatal probiotics: The way forward in prevention of preterm birth. *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*, *8*(3), 63-69. <https://doi.org/10.14740/JCGO.V8I3.571>
- Ducatelle, R., Eeckhaut, V., Haesebrouck, F., & Van Immerseel, F. (2015). A review on prebiotics and probiotics for the control of dysbiosis: Present status and future perspectives. *Animal*, *9*(1), 43-48. <https://doi.org/10.1017/S1751731114002584>
- Feng, T., & Liu, Y. (2022). Microorganisms in the reproductive system and probiotic's regulatory effects on reproductive health. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, *20*, 1541-1553. <https://doi.org/10.1016/J.CSBJ.2022.03.017>
- Galvão, K. N. (2018). Postpartum uterine diseases in dairy cows. *Animal Reproduction*, *9*(3), 290-296.
- Gärtner, M. A., Bondzio, A., Braun, N., Jung, M., Einspanier, R., & Gabler, C. (2015). Detection and characterisation of *Lactobacillus* spp. in the bovine uterus and their influence on bovine endometrial epithelial cells in vitro. *PLoS ONE*, *10*(3), e0119793. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0119793>
- Genís, S., Bach, À., Fàbregas, F., & Arís, A. (2016). Potential of lactic acid bacteria at regulating *Escherichia coli* infection and inflammation of bovine endometrium. *Theriogenology*, *85*(4), 625-637. <https://doi.org/10.1016/J.THERIOGENOLOGY.2015.09.054>
- Genís, S., Sánchez-Chardi, A., Bach, À., Fàbregas, F., & Arís, A. (2017). A combination of lactic acid bacteria regulates *Escherichia coli* infection and inflammation of the bovine endometrium. *Journal of Dairy Science*, *100*(1), 479-492. <https://doi.org/10.3168/JDS.2016-11671>
- Gu, X. L., Li, H., Song, Z. H., Ding, Y. N., He, X., & Fan, Z. Y. (2019). Effects of isomaltooligosaccharide and *Bacillus* supplementation on sow performance, serum metabolites, and serum and placental oxidative status. *Animal Reproduction Science*, *207*, 52-60. <https://doi.org/10.1016/J.ANIREPROSCI.2019.05.015>
- Hashem, N. M., & Gonzalez-Bulnes, A. (2022a). Perspective on the relationship between reproductive tract microbiota eubiosis and dysbiosis and reproductive function. *Reproduction, Fertility, and Development*, *34*(7), 531-539. <https://doi.org/10.1071/RD21252>
- Hashem, N. M., & Gonzalez-Bulnes, A. (2022b). The use of probiotics for management and improvement of reproductive eubiosis and function. *Nutrients*, *14*(4), 902. <https://doi.org/10.3390/NU14040902>
- Kaya, S., Kuru, M., & Kaçar, C. (2015). İneklerde uterus enfeksiyonlarında tedavi seçenekleri. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri Dergisi*, *6*(1), 30-38. <https://doi.org/10.5336/VETSCI.2014-43198>

- Kummer, V., Lány, P., Mašková, J., Zralý, Z., & Čanderle, J. (1997). Stimulation of cell defense mechanism of bovine endometrium by temporal colonization with selected strains of lactobacilli. *Veterinarni Medicina*, 42(8), 217-224.
- Madureira, A. M. L., Burnett, T. A., Boyd, C. T., Baylão, M., & Cerri, R. L. A. (2023). Use of intravaginal lactic acid bacteria prepartum as an approach for preventing uterine disease and its association with fertility of lactating dairy cows. *Journal of Dairy Science, Baskıda*. <https://doi.org/10.3168/JDS.2022-22147>
- Mastromarino, P., Macchia, S., Meggiorini, L., Trinchieri, V., Mosca, L., Perluigi, M., & Midulla, C. (2009). Effectiveness of Lactobacillus-containing vaginal tablets in the treatment of symptomatic bacterial vaginosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 15(1), 67-74. <https://doi.org/10.1111/J.1469-0691.2008.02112.X>
- Molina, N. M., Sola-Leyva, A., Jose Saez-Lara, M., Plaza-Diaz, J., Tubic-Pavlovic, A., Romero, B., Clavero, A., Mozas-Moreno, J., Fontes, J., & Altmäe, S. (2020). New opportunities for endometrial health by modifying uterine microbial composition: Present or future? *Biomolecules*, 10(4), 593. <https://doi.org/10.3390/BIOM10040593>
- Nader-Macías, M. E. F., Otero, M. C., Espeche, M. C., & Maldonado, N. C. (2008). Advances in the design of probiotic products for the prevention of major diseases in dairy cattle. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 35(11), 1387-1395. <https://doi.org/10.1007/S10295-008-0438-2>
- Nur Mahendra, M. Y., Dadi, T. B., Kamaludeen, J., & Pertiwi, H. (2022). Beneficial effects of lactic acid bacteria on animal reproduction function. *Veterinary Medicine International*, 2022, Article ID 4570320. <https://doi.org/10.1155/2022/4570320>
- Oral, H., Kuru, M., Kulaksiz, R., & Kaya, S. (2014). Kronik endometritisli ineklerde intrauterin uygulanan kekik yağının gebe kalma oranı üzerine etkisi. *Lalahan Hayvancılık Araştırma Enstitüsü Dergisi*, 54(2), 57-61.
- Otero, M. C., Morelli, L., & Nader-Macías, M. E. (2006). Probiotic properties of vaginal lactic acid bacteria to prevent metritis in cattle. *Letters in Applied Microbiology*, 43(1), 91-97. <https://doi.org/10.1111/J.1472-765X.2006.01914.X>
- Pereira, N., Hutchinson, A. P., Lekovich, J. P., Hobeika, E., & Elias, R. T. (2016). Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures prior to and during the utilization of assisted reproductive technologies: A systematic review. *Journal of Pathogens*, 2016(4698314), 1-8. <https://doi.org/10.1155/2016/4698314>
- Peter, S., Gärtner, M. A., Michel, G., Ibrahim, M., Klopffleisch, R., Lübke-Becker, A., Jung, M., Einspanier, R., & Gabler, C. (2018). Influence of int-

- ruterine administration of *Lactobacillus buchneri* on reproductive performance and pro-inflammatory endometrial mRNA expression of cows with subclinical endometritis. *Scientific Reports*, 8(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22856-y>
- Quereda, J. J., García-Roselló, E., Barba, M., Mocé, M. L., Gomis, J., Jiménez-Trigos, E., Bataller, E., Martínez-Boví, R., García-Muñoz, Á., & Gómez-Martín, Á. (2020). Use of probiotics in intravaginal sponges in sheep: A pilot study. *Animals*, 10(4), 719. <https://doi.org/10.3390/ANI10040719>
- Reid, G. (2002). Probiotics for urogenital health. *Nutrition in Clinical Care*, 5(1), 3-8. <https://doi.org/10.1046/J.1523-5408.2002.00512.X>
- Rodríguez, C., Cofré, J. V., Sánchez, M., Fernández, P., Boggiano, G., & Castro, E. (2011). Lactobacilli isolated from vaginal vault of dairy and meat cows during progesteronic stage of estrous cycle. *Anaerobe*, 17(1), 15-18. <https://doi.org/10.1016/J.ANAEROBE.2010.12.001>
- Sheldon, I. M. (2004). The postpartum uterus. *Veterinary Clinics of North America - Food Animal Practice*, 20(3), 569-591. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2004.06.008>
- Sheldon, I. M., & Dobson, H. (2004). Postpartum uterine health in cattle. *Animal Reproduction Science*, 82-83, 295-306. <https://doi.org/10.1016/J.ANIREPROSCI.2004.04.006>
- Suthar, V., Dhama, A. J., Gohil, P., Joshi, M., Patil, D. B., & Joshi, C. G. (2022). Probiotics intervention for mitigation of uterine infection in dairy animals -An update. *Animal Reproduction Update*, 2(1), 51-55. <https://doi.org/10.48165/ARU.2022.2101>
- Wang, Y., Ametaj, B. N., Ambrose, D. J., & Gänzle, M. G. (2013). Characterisation of the bacterial microbiota of the vagina of dairy cows and isolation of pediocin-producing *Pediococcus acidilactici*. *BMC Microbiology*, 13, 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-19>
- Younis, N., & Mahasneh, A. (2020). Probiotics and the envisaged role in treating human infertility. *Middle East Fertility Society Journal*, 25(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/S43043-020-00039-y>

Sıcaklık Stresine Maruz Kalan Kanatlıların Beslenmesine Stratejik Bir Yaklaşım: Probiyotikler

Özlem Karadağoğlu¹

Tarkan Şahin²

Özet

Küresel iklim değişikliği giderek artan oranda hızlanmakta ve küresel ısınmanın kötü sonuçlara yol açabileceği öngörülmektedir. Sıcaklık stresi, subtropikal ve tropikal bölgelerde kümes hayvanı üretimini etkileyen önemli sorunlardan biridir. Yoğun sıcak hava dalgaları, son zamanlarda dünyanın çeşitli bölgelerinde hayvancılık alanında, özellikle de kümes hayvanı sektöründe büyük ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Sıcak iklimlerde yetiştirilen kümes hayvanları, et ve yumurta üretimi, üreme performansı, yem alımını ve olumsuz yem dönüşüm verimliliği ve düşük büyüme oranlarına sebep olan sıcaklık stresinden muzdariptir. Yem tüketiminin azalması et kalitesinde, büyümede, yumurta veriminde ve kalitesinde azalmaya neden olmaktadır. Kanatlılardaki performans üzerindeki bu olumsuz etkileri ortadan kaldırmak için, diyetle probiyotik takviyesi de dahil olmak üzere çeşitli beslenme stratejileri (kontrollü besleme, ıslak besleme, yem kısıtlaması, su yönetimi vs.) uygulanmaktadır. Bu stratejiler ile bağırsak ekosistemini, fizyolojik koşullarını ve bağışıklık sistemini iyileştirmek, böylece sıcaklık stresine maruz kalan kanatlılarda performansın ve sağlığın iyileştirilmesi amaçlanmaktadır. Kanatlılarda sıcaklık stresine tepkiyi iyileştirmeye yönelik potansiyel yöntemler, özellikle bu tür sorunların kontrol edilmesinde probiyotiklerin rolüne değinilerek daha ayrıntılı olarak araştırmalar yapılmaktadır. Probiyotiklerin sıcaklık stresi altındaki kanatlılar üzerinde yararlı etkiler yaratabileceği olası mekanizmalar, sıcaklık stresi altındaki kümes hayvanlarında probiyotik kullanımının olası dezavantajlarını bildiren verilerle

- 1 Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları AD, drozlemkaya@hotmail.com, 0000-0002-5917-9565.
- 2 Prof. Dr., Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Hayvan Besleme ve Beslenme Hastalıkları AD, tarkants7@hotmail.com, 0000-0003-0155-2707

birlikte tartışılmaktadır. Probiyotikler, sıcak stresi altında kümes hayvanlarının fizyolojisini, bağırsak sağlığını ve bağışıklık sistemini geliştirebilmeleri, dolayısı ile verimi artırması ve ekonomiye büyük katkı sağlaması nedeni ile kümes hayvanı beslenme uzmanlarının dikkatini çekmektedir. Bu nedenle, probiyotiklerin uygun yönetimle birlikte uygulanmasının, sıcaklık stresindeki kümes hayvanları üzerindeki bazı olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaya yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu derleme, sıcaklık stresinin kümes hayvanlarında sağlık ve büyüme performansı üzerine etkisine ilişkin bilimsel bir yaklaşım sunmanın yanı sıra, kümes hayvanlarında sıcaklık stresinin olumsuz etkilerini hafifletmek için probiyotiklerin umut verici bir beslenme stratejisi olarak uygulanmasını da özetlemektedir.

1. Giriş

Kanatlı endüstrisi, ekonomik büyümeye büyük katkı sağlayan, hayvansal üretimin önemli bir alt sektörüdür. Kanatlı hayvan endüstrisi, bakteriyel (Marouf vd., 2022), paraziter (Salem vd., 2022) ve viral (Setta vd., 2018) patojenlerin neden olduğu birçok enfeksiyonla karşı karşıyadır. Bu zorluklar ile, dünya çapında giderek artan sıcaklık stresi, pek çok ülkede kümes hayvanı endüstrisinde üretimi büyük ölçüde etkilemektedir. Bunun nedeni ise kanatlıların yüksek sıcaklıklara karşı oldukça hassas olmaları ve ısı yayma kapasitelerinin sınırlı olmasıdır. Sıcaklık stresi, özellikle dünyanın tropik ve subtropikal bölgelerinde önemli bir çevresel stres etkenidir. Hayvanın vücut ısısını çevreye dağıtmadığı yüksek sıcaklıklarda, üretilen ısı miktarı ile vücudun ısı kaybı arasında negatif bir denge oluşmaktadır (Lara & Rostagno, 2013). Hükümetler arası İklim Değişikliği Paneli, 2006–2015 yılları arasında ortalama çevre sıcaklığında 1850–1900'e kıyasla 1,53 °C arttığını bildirmiştir. İklim değişikliğinin tarımsal ürünler ve hayvancılık üzerindeki zararlı sonuçları nedeniyle gıda güvenliği üzerinde de olumsuz etkisi vardır (Shukla vd., 2019). Ayrıca sıcaklık, strese neden olduğu bilinen tüm biyoiklimsel değişkenler arasında en önemli çevresel belirleyici olarak kabul edilmektedir. Günümüzde sıcaklık stresi, çeşitli çiftlik hayvanı türlerinin ve kümes hayvanlarının üretim, üreme ve büyüme performansını etkileyen en önemli çevresel sorunlarından biridir (Alagawany vd., 2017).

Kanatlılar, sabit vücut ısısını korumak için termoregülasyon yapan hayvanlardır. Ancak sıcaklık-nem indeksi 21 °C'yi aştığında, etlik piliçlerin vücut ısısını etkili bir şekilde düzenleyemediği görülmüştür (Purswell vd., 2012). Ayrıca kanatlıların, 18 °C ila 30 °C arasında sınırlı bir termal nötr bölgeye (TNB) sahip homeotermiler olduğu kabul edilir (Salem vd., 2022). Ortam sıcaklığının uç noktalarına karşı çok hassastırlar, özellikle ortam sıcaklığı TNB'nin üst sınırını aştığında, kanatlılar sıcaklık stresine maruz kalır ve sonuç olarak üretkenliğin azalması, nöroendokrin profilinde

değişiklikler ve artan ölüm oranı gibi fizyolojik ve davranışsal bozukluklar meydana gelir (Lee vd., 2021). Sıcaklık stresi, kanatlıları akut (sıcaklık ve nemin kısa süreliğine ani yükselmesi) veya kronik (daha uzun süre yüksek sıcaklıklara maruz kalma) olmak üzere iki şekilde etkilemektedir. Her iki form da değişken ölüm oranlarına ve düşük performansa neden olur (Goel vd., 2021). Akut sıcaklık stresinin aksine, kronik sıcaklık stresi, kasları tahrip ederken yağ içeriğini de artırabilir (Adu-Asiamah vd., 2021). Hem akut hem de kronik sıcaklık stresi, büyüme performansı ve et rengi değişikliği, su tutma kapasitesi, kas pH'sı ve etin sululuğu gibi karkas özellikleriyle ilgili önemli sorunlara yol açabilmektedir (Gonzalez-Rivas vd., 2020).

Sıcaklık stresinin yem alımını azaltarak, bağırsak yapısını bozarak ve bağışıklık sistemini tehlikeye atarak kanatlıların performansını, verimliliğini ve sağlığını bozduğu bilinmektedir. 32 °C'nin üzerindeki yüksek sıcaklık, yem alımını baskılayarak kümes hayvanlarında performansın düşmesine neden olmaktadır (Bhawa vd., 2023). Ortam sıcaklığının artması, hayvanların bulunduğu ortamda parazit ve mikroorganizmaların çoğalması nedeniyle iklim değişikliğinden kaynaklanan hastalıkların ortaya çıkmasını ve bulaşmasını etkilemektedir. Ayrıca, yüksek ortam sıcaklıkları altındaki kümes hayvanları, performanslarını doğrudan veya dolaylı olarak olumsuz yönde etkileyen fizyolojik, davranışsal ve immünolojik tepkiler geliştirir (Nawab vd., 2018).

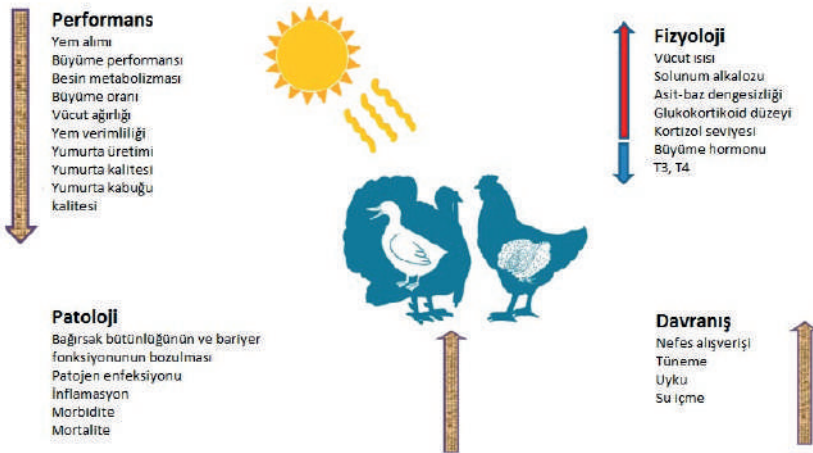
İklim değişikliğinin yaklaşmakta olan tehdidi ve bunun öncüsü olan küresel ısınmayla birlikte yüksek ortam sıcaklıkları insanlar, bitkiler ve hayvanlar başta olmak üzere tüm yaşam formlarını etkilemektedir. Bu durum, iklim koşullarında süregelen değişkenliğin hayvansal üretimin geleceğini doğrudan veya dolaylı olarak ne ölçüde etkileyeceği konusunda önemli bir endişeye yol açmaktadır. Çevre yönetimini iyileştirmenin yanı sıra, kanatlılarda sıcaklık stresinin olumsuz etkilerini kısmen hafifletmek için beslenme stratejileri geliştirilmiştir. Sıcaklık stresinin nedenleri ve etkilerinin altında yatan temel hususların yanı sıra bu kadar yaygın bir tehdidi hafifletmek veya kontrol altına almak için uygulanabilecek yaklaşımları anlamak, dünya çapındaki gıda güvenliği sorunlarının çözülmesine de katkı sağlayacaktır.

2. Sıcaklık Stresine Karşı Kanatlı Hayvanların Tepkileri

Aşırı sıcaklıklar, iklim değişiklikleri, sıcaklık dalgalanmaları ve artan nem seviyeleri gibi çeşitli faktörler kanatlı hayvanlarda sıcaklık stresine yol açmaktadır. Kümes hayvanları, çevresel koşullardaki değişiklikler sırasında metabolik ısı üretimini ve dağılımını dengeleyerek vücut ısısını yönetir ve korur. Kümes hayvanları, sıcaklık stresi koşulları altında normal vücut sıcaklıklarını korumak için belirli morfolojik, fizyolojik ve davranışsal özellikleri benimser

ve geliştirir. Kümes hayvanlarının vücut termojenezi ve ısı dağılımı arasındaki dengesizlik sırasında sıcaklık stresi koşulları altında olduğu bilinmektedir. Sıcaklık stresine maruz kalan hayvanlar, yem alımını azaltarak ısı üretimini düşürür, bu da üretim performansı ve hayvan refahı üzerine olumsuz bir etki gösterir. Çevre sıcaklığındaki aşırı artışlar kanatlı hayvanların morfolojik ve davranışsal bozuklukların yanı sıra büyüme performansı ve verim özellikleri üzerine de zararlı sonuçlar doğurmaktadır. Sıcaklık stresine karşı kanatlı hayvanların tepkileri Şekil 1 'de gösterilmiştir ((Ahmad vd., 2022)).

Kanatlı sürülerinde sıcaklık stresi enerji maliyetini artırmaktadır. Çevre sıcaklığı arttıkça vücudun farklı kısımları aracılığıyla hayvanlar vücut ısılarını dengelemeye çalışılmaktadır. Hava keseleri, normal vücut ısısını azaltmak ve korumak için solunum buharlaşma mekanizmasını kullanarak vücut ısısının ortama aktarılmasında hayati bir rol oynar. Nefes alma mekanizmasında hava keseleri, buharlaşma mekanizması yoluyla vücut ısısının dağılımını en aza indirmek için vücut yüzeyindeki havanın yayılmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte, kümes hayvanlarında sıcaklık stresi koşulları altında aşırı ve kontrolsüz nefes alma, kalsiyum ve karbondioksit basıncında bir azalmaya neden olur. Sonuç olarak, kan pH seviyesi yükselir, bu da solunumsal alkalozun kemik bozulmasına ve topallığa neden olmasına yol açar. Ayrıca sıcaklık stresi koşullarındaki kümes hayvanlarında yem alımı, su tüketimi ve vücut hareketleri azalmakta ve sonuç olarak hayvanlar depresif, donuk ve uyusuk hale gelmektedir. Su alımının hızla azalması, yem tüketimi (YT)'nin azalması, davranış değişiklikleri ve vücudun fizyolojik görünümü, kanatlıların sıcak stresi yaşadığının en iyi ve temel göstergeleridir (Ahmad vd., 2022) .



Şekil 1. Sıcaklık stresine karşı kanatlı hayvanların tepkileri.

Havanın bağıl nemi ve ortam sıcaklığı değerleri termal konfor bölgesinin (16-23°C ve %50-70 bağıl nem) üzerine çıktıkça; etlik piliçlerin sıcaklık stresine duyarlılığı artmaktadır, bu da kanatlıların ısıyı yaymasını zorlaştırmaktadır. Bu durum vücut ısılarının yükselmesine neden olmakta ve büyüme performansını olumsuz etkilemektedir (Gamba vd., 2015). Yüksek sıcaklıklar, yumurtacı tavuklarda yumurta veriminde azalmaya, kalsiyum eksikliği nedeniyle ince kabuklu yumurtalara ve hatta kabuksuz yumurta üretimine sebep olabilmektedir. Ayrıca diğer kanatlı türlerinde büyüme performansını olumsuz yönde etkilemesi, proteinin sindirilebilirliğinin azaltılması ve besin maddelerinden etkin bir şekilde faydalanmayı kısıtladığı için hastalıklara yakalanma indensini artırmaktadır (Wasti vd., 2020)

Etlik piliçlerde yüksek sıcaklık ortamında büyüme oranlarında, yemden yararlanmada, bağışıklıkta ve karkas kalitesinde düşüşler gözlenmektedir. Stres, tüketilen metabolize edilebilir enerjinin olumsuz şekilde bölünmesi nedeniyle sadece yem alımı ve kullanımı üzerinde değil aynı zamanda enerjini büyük bir kısmının yağ olarak depolanmasına ve karkas kalitesi üzerinde de olumsuz etki göstermesine neden olabilmektedir (Ahmad vd., 2022; Aswathi vd., 2019; Rath vd., 2015). Sıcaklık stresi altındaki tavukta nefes nefese kalma, kanatları uzatma, kanatları vücuttan biraz uzakta tutma, ayakta durma veya uzanma ve gözleri kapalı tutma gibi davranışlar gözlenmektedir. Kanatlılar sıcaklıktaki kademeli bir artışa dayanabilse de, hızlı artışta yüksek ölüm oranları ortaya çıkmaktadır (Rostagno, 2020).

3. Kanatlılarda Sıcaklık Stresine Bağlı Biyolojik Değişiklikler

Sıcaklık stresi, kanatlı hayvanlarda sağlığı ve performansı etkileyen çeşitli davranışsal, fizyolojik ve nöroendokrin değişikliklere neden olur (Ahmad vd., 2022).

3.1. Oksidatif Stres

Kanatlı hayvanlarda oksidatif stres; biyolojik hasar, ciddi sağlık bozuklukları, düşük büyüme oranları ve ekonomik kayıplarla ilişkili olup, bağırsak geçirgenliğindeki işlev bozukluk sürecinin başlangıç noktasıdır. Sıcaklık stresi koşullarında, reaktif oksijen türlerinin (ROS) konsantrasyonlarında artış meydana gelir ve bu da bağırsak geçirgenliğinin artmasına neden olur (Lara & Rostagno, 2013). ROS, iyon taşınması, immün modülasyon ve sitokin üretimi gibi fizyolojik işlevler için gerekli olan ve normal metabolizma sırasında hücreler tarafından üretilen peroksil radikalleridir (Wasti vd., 2020). Stresli çevresel durumlarda hücrelerde üretilen fazla ROS, hücrelerde mevcut olan fizyolojik detoksifikasyon mekanizmaları tarafından elimine edilir ve hücrelerden uzaklaştırılır. Bununla

birlikte, fizyolojik mekanizmalar arasındaki dengesizlik, yüksek ROS üretimi ve antioksidan savunma sisteminin etkinliğinin azalması sonucunda hücreler oksidatif stres koşullarına maruz kalır (Mishra & Jha, 2019).

Sıcaklık stresinin neden olduğu oksidatif hasar, bağırsak mukozal bariyer bütünlüğünün bozulmasına, bağırsak bariyeri geçirgenliğinin artmasına, toksik maddelerin vücuda yüksek oranda emilmesine yol açması nedeniyle oldukça karmaşıktır. Bu nedenle normal bağırsak bariyer fonksiyonunun sürdürülmesi vücut homeostazisinde önemli bir role sahiptir. Oksidatif stres aynı zamanda protein fonksiyonunu da etkileyerek protein karbonilasyonuna yol açabilmektedir (Abdel-Moneim vd., 2021). Yapılan bir çalışmada, akut sıcaklık stresine maruz kalan piliçlerin karaciğerinde protein karbonil seviyelerinin yükseldiği, akut ve kronik sıcaklık stresine maruz kalan piliçlerde *Pectoralis major* kasında yüksek protein oksidasyonu bildirilmiştir (Habashy vd., 2019).

3.2. Asit-Baz Dengesi

Ter bezleri bulunmayan kanatlılarda vücut tüyler ile kaplıdır. Bu özellikler termoregülasyonu bozar ve sonuç olarak, daha yüksek ortam sıcaklığı sırasında aktif mekanizma (yani nefes alma) yoluyla ısıyı serbest bırakmaları gerekir (Wasti vd., 2020). Nefes nefese kalma, kanatlıların solunum hızını ve solunum yolundan buharlaşarak soğutmayı artırmak için gagalarını açarak sergilediği bir davranıştır. Nefes alma sırasında CO₂ atılımı, hücresel CO₂ üretiminden daha hızlı gerçekleşir ve bu da kandaki standart bikarbonat tampon sistemini değiştirir. CO₂'nin azaltılması, karbonik asitlerin (H₂CO₃) ve hidrojen iyonlarının (H) konsantrasyonunda bir azalmaya yol açar. Buna karşılık bikarbonat iyonlarının (HCO₃⁻) konsantrasyonu artar; böylece kanın pH'sı yükselir, yani kan alkali hale gelir (Khan vd., 2023). Bu durumla başa çıkmak ve normal kan pH'sını korumak için kanatlılar daha fazla miktarda HCO₃⁻ atmaya başlayacak ve böbreklerinden H⁺ tutacaktır. Yüksek H asit-baz dengesini değiştirerek solunumsal alkaloz ve metabolik asidoza yol açacak ve bunun sonucunda kümes hayvanlarının performansında azalmalar meydana gelecektir (Bhawa vd., 2023).

3.3. Bağışıklık Sisteminin Baskılanması

Kanatlılar ısıyı dışarı atmak ve vücut ısısını düşürmek için hızlıca nefes alırlar. Ancak sıcaklık stresi altında yetersiz YT nedeniyle sıklıkla enerji dengesizlikleri yaşarlar ve bu durum bağışıklığın baskılanmasına sebep olur (Hirakawa vd., 2020). Azalmış hücresel olmayan bağışıklık, sıcaklık stresine maruz kalan tavuklarda en yaygın bağışıklık yetersizliği biçimlerinden biridir. Bu durum aşılama etkinliğini kısıtlayan ikincil enfeksiyon

riskini artırabilmektedir. Enfeksiyon durumunda sıcaklık stresi altındaki hayvanlarda karaciğer ve göğüs kası gibi ana organların ağırlıkları beklendiği gibi gelişmez, ayrıca büyüme performansında düşüşler görülür. Newcastle ve Gumboro gibi bulaşıcı hastalıkların görülme sıklığı tropik ülkelerde yaz mevsiminde nispeten daha yüksektir (Tang vd., 2022). Sıcak stresine maruz kalan kanatlılarda, antikor seviyesinin azalması ile beraber aynı şekilde toplam beyaz kan hücresi sayısı önemli ölçüde azalırken, heterofillerin lenfositlere oranı daha yüksektir (Mashaly vd., 2004). Ayrıca sıcaklık stresi, doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini baskılayabilmekte ve doğuştan gelen bağışıklığın ana yeri olan dalak fonksiyonlarını değiştirerek bağışıklık bozukluklarına neden olabilmektedir (Ma vd., 2019). Yapılan bir çalışmada, sıcaklık stresine maruz kalan piliçlerde, serbest dolaşımdaki antikorların ve spesifik IgG ve IgM konsantrasyonlarının azalığı, ayrıca genel ve humoral reaktivitenin daha düşük olduğu bildirilmiştir (Van Goor vd., 2017). Kanatlılara özgü immünolojik bir dokuya sahip olan Bursa fabricius'da, devam eden sıcaklık stresinde etkilenebilmektedir. Sıcaklık stresi durumunda bursa, timus, karaciğer ve dalak ağırlıklarının önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir (Cantet vd., 2021; Fouad vd., 2016).

4. Kanatlı Endüstrisinde Sıcaklık Stresini Etkileyen Faktörler

4.1. Genetik Farklılıklar

Geliştirilmiş piliç hatlarının artan metabolizma hızı, onları sıcaklık stresine karşı daha duyarlı hale getirmektedir. Bu nedenle, bu ırkların sıcak ve kurak bölgelerdeki üretim kalitelerinin iyileştirilmesi, sıcaklık stresini azaltan bazı genleri içeren kanatlı hatların oluşturulması gerektiği düşünülmektedir (Wasti vd., 2020). Sıcaklık stresinde, kanatlılarda görülen genetik farklılıklar, performansı etkilemesi ile birçok farklı DNA yapısı, canlı ağırlık artışı (CAA), yem dönüşüm oranı (YDO) ve et verimi de dahil olmak üzere üretkenlikle ilgili faktörleri de etkileyebilmektedir. Yapılan çalışmalarda; yabani kanatlılarla karşılaştırıldığında yüksek verimliliğe sahip evcilleştirilmiş ticari ırkların ısıya daha duyarlı olduğu (Soleimani vd., 2011), yüksek yumurta verimine sahip yumurtacı tavukların ve hızlı büyüyen etlik piliçlerin benzer şekilde kronik sıcaklık stresine karşı daha hassas olduğu bildirilmiştir (Felder-Gant vd., 2012). Bu çalışmaların aksine, hızlı büyüyen etlik piliçlerin, özellikle büyüme aşamasında, kronik sıcaklık stresi altında yavaş büyüyen tavuklara göre daha iyi fizyolojik tepkiye ve üretkenliğe sahip olduğu tespit edilmiştir (Rimoldi vd., 2015).

Kanatlıların sahip oldukları farklı gen yapısı sıcaklık stresine karşı toleranslarını etkileyen bir faktördür. Tek bir dominant otozomal gen

olan ve “Çıplak boyun” olarak bilinen, tavuk boyunlarının daha az tüylere sahip olmasını sağlayan gen yapısı boynun ısıyı dağıtmasına yardımcı olmaktadır (Tóth vd., 2021). Kıvrım geni ise, tüyün kenarının kıvrılmasını sağlayarak, tüyün ağırlığını azaltmakta ve vücuttan gelen ısı radyasyonunu artırmaktadır. Bu durum da tüyün yalıtkan olarak hareket etme yeteneğini geliştirmektedir (Nawaz vd., 2021). Naga Raja Kumari & Narendra Nath, (2018), heterozigot taşıyıcılara ve normal tüylü tavuklara kıyasla, homozigot frizzle genine sahip yumurta tavuklarında, yumurta üretiminin ve kalite özelliklerinin ısı dağılımının boyutunun artırması sonucunda iyileştiğini bildirmişlerdir.

4.2. Çevresel ve Yönetimsel Stres Faktörleri

Çevresel ve yönetimsel stres etkenleri, sıcaklık stresi ile birlikte kanatlı verimliliği üzerindeki olumsuz etkileri artırmaktadır (Rath vd., 2015). Bu faktörler arasında yerleşim sıklığı, barındırma sistemleri, sıcaklık-nem indeksi ve hayvanların nakliyesi sırasındaki süreçler gibi birçok etmen yer alabilmektedir. (Shakeri vd., 2014), 3-6 haftalık yaşa kadar yüksek yoğunlukta yetiştirilen piliçlerin daha düşük CAA'ya sahip olduğu ve bulaşıcı hastalıklara (ayak yastığı dermatiti ve bağırsak iltihabı gibi) karşı daha duyarlı hale geldiği gözlemlenmiştir. Benzer şekilde yapılan bir diğer çalışmada, farklı stok yoğunluklarında yetiştirilen etlik piliçlerde sıcaklık stresinin özellikle yüksek yoğunlukta yetiştirilen deneme grubunda performans üzerine olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir (Ayoub vd., 2023).

Kümes hayvanlarının barınma sisteminin türü de sıcaklık stresine karşı verdikleri tepkileri etkilemektedir. Yaz aylarında açık sistem kümeslerde yetiştirilen piliçlerin canlı ağırlık (CA) ve YT, kapalı sistem kümeslerde yetiştirilenlere göre daha düşük olduğu görülmüştür (Saced vd., 2019). Ayrıca kümes içerisinde kullanılan yapay ışık kaynağı da kümes içerisinde ısı üretimine katkı sağlamaktadır. 16 saat aydınlık ve 8 saat karanlıktan oluşan sürekli aydınlatma programının, kanatlıların genel performansı ve üretkenliği açısından başarılı olduğu kanıtlanmıştır (Oloyo, 2018).

Sıcaklık nem indeksi (SNI), kanatlılarda vücut sıcaklığının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Purswell vd. (2012), SNI'nın 21 °C'yi aştığı durumlarda etlik piliçlerde performansın önemli ölçüde azaldığını bildirmişlerdir. Yapılan bir diğer çalışmada ise, sıcak ve nemli iklimlerde yetiştirilen piliçlerde performansın olumsuz bir şekilde etkilendiği ve metabolize edilebilir enerji tahmin edilirken nem faktörünün de dikkate alınması gerektiği tespit edilmiştir (Kim vd., 2020). Ayrıca yüksek sıcaklıklar, buharlaşmaya bağlı olarak kümes içerisinde altlık nem oranını ve havadaki

amonyak düzeylerini artırarak, kanatlılarda genel sağlığı olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu bağlamda havalandırma sistemleri, barınak içlerinde havanın hızı ve kalitesini düzenleyerek sıcaklık stresinin olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaya yardımcı olmakta oldukça etkilidir. Sıcaklık stresi üzerine yapılan bir çalışmada, broylerlerde tünel havalandırması altında kümes içindeki stres koşullarının mekansal analizi incelenmiş ve tavukların havalandırma tünelinin her iki ucunda bulunan hayvanlarda daha yüksek sıcaklık stresi kaynaklı CA kaybı görüldüğü tespit edilmiştir (Miragliotta vd., 2006).

Kanatlı hayvanların transfer süreçleri de stres faktörlerinden birini oluşturmaktadır. Taşıma sırasında, hayvanların hareket alanlarının daralması ve susuz kalmaları termoregülasyon aktivitesini baskılamaktadır. Sıcaklık stresinin etkili olduğu durumlarda, bu stres faktörleri ile beraber hayvanlarda ölüm oranlarında artış ve et kalitesinde azalmalar gözlemlenebilmektedir (Chauvin vd., 2011).

5. Sıcaklık Stresinin Kanatlılar Üzerinde Etkileri

Her yaşta ve türde kanatlı hayvanda görülen sıcaklık stresi, kanatlıların vücut ısısı üretimi ile vücut ısı kaybı arasında dengeyi kurmakta zorluk yaşamaları halinde görülür. Ortam sıcaklığı kümes hayvanlarının büyümesini ve hayatta kalmasını önemli ölçüde etkilemektedir. Kanatlılar 24 °C sıcaklıkta kendilerini rahat hissederken, 27-29 °C üzeri sıcaklıkta YT düşer ve su tüketimi artar. Bununla birlikte, artan bağıl nem sıcaklık stresinin daha fazla hissedilmesi neden olmaktadır. Araştırmalar, sıcaklık stresinin kümes hayvanları üzerinde daha geniş etkilerinin olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda YT ve CAA azalmasına, YDO'nun artmasına, yumurta üretiminde ve yumurta kabuğu kalitesinde önemli düşümlere yol açtığı görülmüştür. Ayrıca, et kalitesinin düşmesine, lipit peroksidasyonuna, endokrin sistem bozukluklarına, bağışıklığın baskılanmasına, serumda kolesterol ve glikoz konsantrasyonlarında artışa ve yüksek ölüm oranlarına neden olabileceği bildirilmiştir (Aslam vd., 2021; Biswal vd., 2022; Donald & William, 2002; Lan vd., 2004; Okonkwo & Ahaotu, 2019; Saeed vd., 2019; Sohail vd., 2011; Vandana vd., 2021; Wang vd., 2016).

Wang vd. (2018), sıcaklık stresi (32 °C) altındaki broylerlerde, aşırı nefes alma, kanatların yükselmesi, yere çömelme, ayakta durma, uyuma, oturma ile su içme ve yem alımında azalma gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda CA ve YDO'nun kötüleştiği belirlenmiştir. Benzer şekilde, Abdelqader vd. (2020) ise broylerlerde yapmış oldukları bir çalışmada, kolesterol ve glikoz seviyelerinin arttığını, bağırsak villus yüksekliğini, kript derinliğinin ve villus

yüzey alanının azaldığını tespit etmişlerdir. Performans parametreleri de bu durumdan etkilenerek düşük CA ve yüksek YDO değerleri elde edilmiştir. El-Tarabany (2016) ise sıcaklık stresi altındaki ($35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.6$) 12 haftalık yaştaiki Japon bıldırcınlarında yumurta dış kalite parametrelerinde düşüş olduğunu bildirmiştir.

Luo vd. (2018) sıcaklık stresi altındaki ($35\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1$) yumurtacı ördeklere yaptıkları çalışma sonucunda, YT'nin, yumurta ağırlığının, yumurta ak yüksekliğinin ve Haugh biriminin azaldığını gözlemlemişlerdir.

Sıcaklıkstresi koşullarında yem alımının azalması, enerji kullanılabilirliğinin yetersiz olmasına yol açarak, kanatlılarda fizyolojik bütünlüğün korunması için yumurtlamanın geçici olarak durdurulmasına neden olabileceği öne sürülmüştür. Mashaly vd. (2004), sıcaklık stresi altındaki yumurtacı tavuklarda ($35\text{ }^{\circ}\text{C}$), YT, CAA, yumurta ağırlığı ve yumurta kabuğu kalınlığında düşüşler meydana geldiğini bildirmişlerdir. Yüksek çevre sıcaklıkları ve yüksek nem, semen hacmi, sperm konsantrasyonu, canlı sperm hücrelerinin yüzdesi, gamet oluşumu, seminal hacim ve dölleme süreci gibi birçok faktörü etkilemektedir (Ahaotu vd., 2019; McDaniel vd., 2004).

Sıcaklık stresi kanatlıların fizyolojik yapısı üzerinde belirgin bir etkiye sahip olabilmektedir. Yüksek çevre sıcaklıkları, kümes hayvanlarının nöroendokrin sisteminin aktivitesini değiştirerek hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) ekseninin aktivasyonuna ve plazma kortikosteron konsantrasyonlarının yükselmesine neden olmaktadır (Quinteiro-Filho vd., 2012). Vücut ısısı ve metabolik aktivite, tiroid hormonları, triiyodotironin (T3) ve tiroksin (T4) ile bunların dengesi tarafından düzenlenir. Önceki çalışmalar, T3 konsantrasyonlarının yüksek sıcaklık koşullarında sürekli olarak azaldığını bildirirken (Lara & Rostagno, 2013), T4 konsantrasyonlarında artış olduğunu (Elnagar vd., 2010) veya değişiklik olmadığını (Mack vd., 2013) bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Chiang vd. (2008), sıcaklık stresi altındaki ($35\text{ }^{\circ}\text{C}$) hindilerde T3 konsantrasyonunun %37,5 azaldığını, T4 konsantrasyonun ise %30 düzeyinde arttığını bildirmişlerdir. (Sohail vd., 2010) ise sıcaklık stresi altındaki broyler rasyonlarına probiyotik (mannanoligosakkarit and *Lactobacillus*) ilavesinin serum T3 ve T4 konsantrasyonlarını artırdığını tespit etmişlerdir.

Ayrıca sıcaklık stresi, kandaki sodyum (Na^+) ve klorür (Cl^-) iyonlarının konsantrasyonunda artışa neden olurken, potasyum (K^+) ve fosfat (PO_4^{3-}) konsantrasyonunda azalmaya neden olur (Yosi vd., 2017).

Sıcaklık stresinin hem piliçlerde hem de yumurtacılar da bağırsak mikrobiyotasında *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* seviyelerinin düştüğünün

ve yüksek toplam koliform ve *Clostridium* seviyelerinin yükseldiğinin gözlemlendiği çalışmalar mevcuttur (Shi vd., 2019; Wang vd., 2019; Zhu vd., 2019). Ayrıca, sıcaklık stresinin neden olduğu oksidatif stres ve inflamasyon nedeniyle, bağırsak lümeninde bulunan bağırsak bariyeri faydalı bakterileri tehlikeye atabilmektedir (Karl vd., 2018).

Sıcaklık stresindeki örneklerde, jejunum ve sekumda mikrobiyota kompozisyonunda farklılıkların meydana geldiği ve buna CAA, yağ içeriği, bağırsak morfolojisi ve oksidatif indekslerdeki değişikliklerin (yüksek düzeyde Malondihaldehit (MDA) ve düşük Total Antioksidan Seviyesi (TAS)) de eşlik ettiği bildirilmiştir. Ayrıca, sıcaklık stresinin örneklerde bağırsak yaralanmalarına, anormal yağ birikimine ile büyüme performanslarında ve antioksidan kapasitede düşüşlere yol açtığı gözlemlenmiştir (He vd., 2019).

Broylerlerdeki bir lokomotor sistem bozukluğu olarak tanımlanan topallık (bacak bozukluğu); son derece yaygın olması ve milyarlarca piliçte acı ve ıstıraba neden olması nedeniyle dünya çapında modern piliç endüstrisinin karşı karşıya olduğu en ciddi refah sorunlarından biridir (Granquist vd., 2019). Dünya Çiftçi Konseyi, ticari piliçlerin %96'ya varan oranda kas-iskelet sistemi bozukluklarına sahip olduğunu bildirmiştir. Sıcaklık stresi piliçlerde topallığa neden olan gastrointestinal bozukluğa (disbiyoz) neden olabilir. Yine kanatlılarda kan kalsiyum seviyelerinde değişikliklere neden olarak iskelet bozukluklarına yol açabilir (Jiang vd., 2021).

6. Kanatlılarda Sıcaklık Stresini Azaltmada Kullanılan Geleneksel Stratejiler

Ticari kümes hayvanları yetiştiriciliği karlı bir yetiştiricilik koludur. Ancak yaz aylarındaki sıcaklık stresi, yetiştiricinin karlılığını büyük ölçüde etkileyebilmektedir. Kanatlılarda sıcaklık stresinin zararlı etkilerini azaltmanın veya ortadan kaldırmanın yolları olarak yönetim uygulamaları ve besleme uygulamaları şeklinde güncel olarak değerlendirilmektedir (Salem vd., 2022).

6.1. Yönetim Uygulamaları

Kümesler dış ortamdan ısının nüfuz etmesini önleyecek şekilde tasarlanmalıdır (Donald & William, 2002). Kümesler ayrıca iç sıcaklıklarını korumak için maksimum izolasyonla tasarlanmalıdır. Kümeslerin yönü sıcak bölgelerde uzunluk olarak doğudan batıya, genişlik olarak ise kuzeyden güneye doğru olmalıdır. Kuzey ve güney yönlerden doğal hava akışının teşvik edilmesi gerekmektedir. Termal olarak kontrol edilen tünekler, hem broyler hem de yumurtacı tavuklarda sıcaklık stresi kaynaklı kayıpları

önlemenin uygun maliyetli yoludur. Bu tüneklerin kullanımı, artan göğüs eti verimine, performansın iyileşmesine, ölüm oranlarının düşmesine olanak sağlamaktadır (Strong vd., 2015). Uygun havalandırma, piliç üretiminde kullanılan ve ısıyı azaltmak için soğutulmuş hava akışını sağlayan etkili, geniş çapta dağıtılmış bir fiziksel soğutma tekniğidir. Ancak yüksek hava hızı, buharlaşma nedeniyle vücutta su kaybının ortaya çıkmasına ve ölümlerle sonuçlanmasına neden olabilmektedir.

Sıcaklık stresi kanatlıların daha az yem, daha fazla su tüketmesine neden olmaktadır. Bu artan su tüketimi kanatlılarda vücut sıcaklığının düşmesine yardımcı olmaktadır. 15 °C'de su: yem alım oranı 1,82:1 iken, 30–35 °C sıcaklıkta bu oran 4,9:1'e kadar çıkabilmektedir (Saeed vd., 2019). Sıcaklık stresinin olduğu durumlarda su depolarına yalıtım uygulanarak, gölgelik alanlara konulmalıdır. Ayrıca suluklarda yeterli su akışı olmasına dikkat edilerek ve aşırı sıcak günlerde klorlama durdurulmalıdır. Su yönetimi ile altlıkların kontrolü de sıcaklık stresinde önem arz etmektedir. Altlığın kuru olması aşırı sıcaklığa ve nemin azalmasına neden olabilir; yaz aylarında altlığın ıslak olması ise kümes içindeki nemin arttığının göstergesi olabilmektedir. Islak altlık kümes içinde kötü bir koku ve amonyak üreterek büyüme hızını engelleyebilir, sinekleri çekebilir ve kanatlılarda stresi artırabilmektedir (Donald & William, 2002).

6.2. Beslenme Uygulamaları

Sıcaklık stresi durumunda, günün en sıcak dönemlerinde yemi kısıtlamak kümes hayvanı üretiminde yaygın bir uygulamadır. Bu uygulamada kanatlıların metabolizma hızını azaltmak için belirli bir süre (genellikle sabah 8'den akşam 5'e kadar) yem kesilerek yem tüketimi azaltılır. Yem kısıtlamasının sıcaklık stresine maruz kalmış piliçlerde rektal sıcaklığı azalttığı, mortaliteyi en aza indirdiği (Uzum & Toplu, 2013) ve karın yağını azalttığı (Mohammed vd., 2021) bulunmuştur. Etlik piliçlerde yem sınırlandırılmasının ısı üretimini %23 oranında azaltmasına rağmen, bu uygulama kümes hayvanı endüstrisinde büyüme oranının azalmasına ve pazarlanma yaşının gecikmesine neden olduğu için yaygın olarak kullanılmamaktadır (Wasti vd., 2020).

Sıcaklık stresi durumunda bir diğer besleme uygulaması ise; özellikle kısıtlı yemlemede görülen ölüm oranlarını engellemek amacı ile tasarlanan ikili yemleme yöntemidir. Proteinlerin termik etkileri karbonhidratlardan daha fazladır ve daha yüksek metabolik ısı üretirler. Bu durum dikkate alınarak proteinden zengin beslenme serin saatlerde, enerjiden zengin beslenme ise sıcak saatlerde yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, akşam saat

4'ten itibaren protein açısından zengin bir diyet sağlamanın gerektiği; sabah 9'a kadar ve sabah 9'dan akşam 4'e kadar enerji açısından zengin bir diyet uygulamasının, sıcaklık stresi altındaki piliçlerde vücut ısısını ve ölüm oranını azalttığı gözlemlenmiştir. Ancak bu uygulama sıcaklık stresine maruz kalan kanatlılarda büyümeyi ve yemden yararlanmayı olumlu yönde etkilememiştir (Lozano vd., 2006).

Sıcaklık stresi periyodunda, kanatlılar yüksek miktarda su kaybederler ve ısı dengesi yeniden sağlamak için su alımını artırır. Bu durumda yemlere su eklenerek, su alımının artmasına yardımcı olan ve bağırsaktaki viskoziteyi azaltarak yemin daha hızlı geçişini sağlayan ıslak besleme yöntemi uygulanabilmektedir. Islak besleme, ön sindirimi uyararak, besin maddelerinin bağırsaktan emilimini artırır ve sindirim enziminin yem üzerindeki etkisini hızlandırmaktadır (Syafwan vd., 2011). Broilerlerde yapılan bir çalışmada ıslak beslemenin, YT, CA ve gastrointestinal kanalının ağırlığını iyileştirdiği (Moritz vd., 2001); benzer şekilde yumurtacı tavuklarda ise yem alımını, yumurta ağırlığını ve yumurta üretimini artırdığı tespit edilmiştir (Lin vd., 2006). Sıcaklık stresine maruz kalan kanatlılar üzerinde ıslak beslemenin olumlu etkileri olmasına rağmen, yemde mantar üremesinin kanatlılarda mikotoksikoza neden olma riski olduğundan kümes hayvanı yetiştiricileri arasında uygulanabilirliği çok yaygın değildir.

Kanatlı metabolizması sırasında yağ, protein ve karbonhidratlara kıyasla daha düşük ısı artışı üretmektedir. Bu göz önünde bulundurulduğunda, sıcak iklim bölgelerinde enerji düzeyini artırmak ve sıcaklık stresinin zararlı etkilerini azaltmak amacıyla diyete yağ ilavesi genel bir uygulamadır. Kanatlı diyetine yağ ilavesi, yalnızca besin maddelerinin geçiş hızını düşürerek sindirim kanalındaki besin madde yarayışlılığını arttırmaya yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda diğer yem bileşenlerinin enerji değerini de arttırmaya yardımcı olur. Yapılan çalışmalarda, sıcaklık stresine maruz kalan yumurtacı tavuk ve etlik piliç rasyonlarına %5 düzeyinde yağ ilavesinin performansı olumlu yönde etkilediği ve abdominal yağı önemli ölçüde arttırdığını (Ghazalah vd., 2008); karkas verimliliği, göğüs ağırlığı ve et kalitesini iyileştirdiğini (Suliman vd., 2023), kan glikoz seviyesini azalttığını (Ciftci vd., 2013); et lipidleri ve fizyolojik ve immünolojik özellikler üzerindeki olumsuz etkilerini hafiflettiğini (Artia vd., 2017) bildirilmiştir.

7. Sıcaklık Stresi Kontrolünde Probiyotiklerin Kullanımı

Sıcaklık stresi durumunda kanatlı hayvanlarda çevresel stresin üstesinden gelmek için farklı türde yem katkı maddeleri; vitaminler (Calik vd., 2022; Muhammed vd., 2023), bitkisel ekstraktlar (Elbaz vd., 2022; Giannenas

vd., 2022; Wang vd., 2022), esansiyel yağlar (Al-Sagan vd., 2020; Bayraktar vd., 2023; Ölmez vd., 2020; Yılmaz & Gul, 2023), biyolojik ve kimyasal nanopartiküller (El-Kassas vd., 2019; Reda vd., 2020), prebiyotikler (Awad vd., 2021; Sayed vd., 2023), probiyotikler (das D. Ribeiro vd., 2023; Şahin vd., 2008 Sahin vd., 2011), mineral maddeler (Chen vd., 2021), osmolitler (Al-Qaisi vd., 2023; Ölmez, 2021; Uyanga vd., 2022; Won vd., 2023) kullanılmaktadır.

Kanatlı hayvanlarda sıcaklık stresinin olumsuz etkilerini hafifletmek amacıyla beslenme stratejilerinin bir parçası olarak rasyona yem katkı maddelerinin dahil edilmesi yönündeki çalışmalar hala güncelliğini korumaktadır. Probiyotikler, bakteriler (*Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Bacilli* ve *Streptococci spp.*), maya kültürleri (*Saccharomyces* ve *Candida spp.*) ve mantarlar (*Aspergillus awamori*, *A. oryzae* ve *A. niger*) dahil olmak üzere canlı faydalı mikroorganizmalar olup, hayvan beslemede yem katkı maddesi olarak tanımlanırlar. Probiyotikler, sıcaklık stresine maruz kalan kümes hayvanlarının fizyolojik koşullarını, bağırsak morfolojisini ve yapısını, bağışıklık sistemini ve dolayısıyla performans ve refahını iyileştirebilmesi sebebiyle yaygın olarak kanatlı diyetlerinde kullanılmaktadır.

7.1. Kanatlı hayvanlarda sıcaklık stresi etkilerinin azaltılmasında probiyotik kullanımı

Kanatlı hayvanlarda sıcaklık stresinin olumsuz etkilerini azaltmak amacıyla beslenme yaklaşımının bir parçası olarak rasyonlarda yem katkı maddelerinin kullanımı kapsamında probiyotikler son zamanlarda, kümes hayvanlarında sıcaklık stresinin neden olduğu oksidatif hasarın azaltılmasında önemli ölçüde ilgi görmektedir. Kanatlı rasyonlarına probiyotiklerin ilave edilmesi, kanatlılarda büyüme performansını, bağırsak sağlığını ve bağışıklığı olumlu yönde etkilemektedir (Abd El-Hack vd., 2020; El-Moneim vd., 2020).

Probiyotikler, patojenleri hedef alan bakterisidal ajanların atılımı ve bağırsak ortamını faydalı mikrobiyotanın kolonizasyonu için uygun hale getirme gibi farklı mekanizmalara sahiptir. Bu mekanizmalar sayesinde yararlı bağırsak mikrobiyotasını iyileştirerek patojen mikroorganizmaların ortamda gelişip çoğalmasını azaltmaktadır. Farklı araştırmalarda probiyotiklerin yüksek ortam sıcaklıklarına maruz kalan kümes hayvanlarında bağırsak bakteri çeşitliliğini ve sayısını iyileştirdiği gösterilmiştir (Ahmad vd., 2022; Qaid vd., 2021). Bu çalışmaların aksine yapılan bir çalışmada; sıcaklık stresi altındaki kanatlıların rasyonlarına prebiyotik veya probiyotik karışımları (*Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum*, *Streptococcus thermophilus*,

Enterococcus faecium, *Aspergillus oryzae*, and *Candida pintolopesii*) ilavesinin barsak mikrobiyotası üzerine hiçbir etkisinin olmadığı da bildirilmektedir (Sohail vd., 2013).

Sıcaklık stresi altındaki yumurtacı bıldırcınlarda yapılan bir çalışmada, rasyonlara farklı dozlarda ilave edilen probiyotik katkısının YDO, yumurta verimi ile yumurta iç ve dış kalite kriterleri üzerine olumlu etkisinin olduğu; başlangıç ve bitiş CA'ları ile YT üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı tespit etmişlerdir (Ölmez vd., 2021).

Faseh Jahromi vd. (2016) broylerde sıcaklık stresi etkisini inceledikleri bir çalışmada, rasyonlara farklı dozlarda *Lactobacillus pentosus* ITA23 and *Lactobacillus acidophilus* ITA44 ilavesinin CA ve CAA değerlerini iyileştirdiğini, probiyotik karışımının, faydalı bakterileri popülasyonunu artırarak ve *Escherichia coli* popülasyonunu azalttığını bildirmişlerdir.

Broylerde sıcaklık stresi koşullarında yapılan bir diğer çalışmada, rasyonlara probiyotik karışımı ilavesinin (*Bacillus licheniformis*, *Bacillus subtilis*, ve *Lactobacillus plantarum*) ortalama günlük CA ve ortalama günlük YT değerlerinin azalttığı; jejunal villus yüksekliği daha kısa, kripta derinliğinin daha derin ve villus yüksekliğinin kripta derinliğine oranının daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (Song vd., 2014).

Yildirim vd. (2022) sıcaklık stresinin bıldırcınlarda, yumurta üretimi ve yumurta oluşumunun gerçekleştiği ovaryum ve ovidukt üzerine morfolojik etkisini inceledikleri çalışmada, rasyonlara probiyotik (*Laktik asit* bakterisi) ilavesinin sarı folikül sayısının azalmasını ve canlı ağırlık kaybını engellediğini görmüşlerdir.

Hakan (2019), yumurtacı bıldırcınlarda sıcaklık stresine karşı probiyotik (*Saccharomyces cerevisiae*) kullanımının, serum klor, total protein ve MDA değerlerini iyileştirdiğini, glikoz, kolesterol (LDL), sodyum (Na), alanin transaminaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), magnezyum (Mg) değerleri üzerine herhangi etkisinin olmadığını bildirmiştir.

Sıcaklık stresi altındaki broylerin rasyonlarına *Bacillus subtilis* bazlı probiyotik ilavesinin tibia özelliklerini (ağırlık, uzunluk, yoğunluk ve kül miktarı) iyileştirdiği ve inflamatuvar tepkilerini azalttığı çalışmalar mevcuttur (Abdelqader vd., 2020; Yan vd., 2020). Benzer şekilde yumurtacı tavuk (Abdelqader vd., 2013) ve bıldırcınlarda (Alam vd., 2020) yapılan diğer çalışmalarda da, *Bacillus* türü probiyotik ilavesinin sıcaklık stresi koşullarında tibia özelliklerini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir.

Li vd. (2020) rasyonlara probiyotik karışımı (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, ve *Enterococcus faecalis*) ilavesinin sıcaklık stresinde

performans ve bağırsak morfolojisi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, etlik piliçlerde büyüme performansı dışında, villus yüksekliği ve villus yüksekliği/ kript derinliği oranını azalttığını tespit etmişlerdir.

Sıcaklık stresi altındaki broylerlerin rasyonlarına, *Bacillus subtilis* ilavesinin et kalitesi üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, probiyotik ilavesinin su tutma kapasitesi, renk, katalaz aktivitesi ve kesme mukavemeti üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı, piliçlerin göğüs kasındaki tiyobarbitürat reaktif maddeler (TBARS) ve fosfolipit değerlerini azalttığını ve göğüs kaslarındaki oksidatif bozulmayı hafiflettiğini gözlemlemişlerdir (Cramer vd., 2018). Benzer şekilde, (Humam vd., 2020) broylerde yaptıkları çalışmada postbiyotik ilavesinin strese maruz kalan etlik piliçlerde antioksidan aktiviteleri, et kalitesini (pH, su tutma kapasitesi, renk) arttırdığını ve akut faz proteinlerini (AGP ve CPN), plazma kolesterolünü ve lipid peroksidasyonunu azalttığını ortaya koymuşlardır.

Tekce vd. (2020) Sıcaklık stresi altında Japon bildircını rasyonlarına *Lactobacillus reuteri* ilavesinin iç organ ağırlıkları, performans ve et kalitesi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, probiyotik ilavesinin performans ve iç organ ağırlıkları üzerine etkisinin olmadığını, et renginde (L*) ve Ph değerinde azalmalar gözlemlendiğini, TBARS değerinde artışa sebep olduğunu ve *Lactobacillus reuteri* ilavesinin etlik bildircınlarda et kalitesi üzerine de genel olarak etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir.

Deng vd. (2012), *Bacillus licheniformis* ilavesinin yumurtacı tavuklarda stres koşulları altında yumurta verimi, YT, villus yapısının iyileştirilmesinde ve dengeli bir mukozal bağışıklığın oluşmasında olumlu etkiler gösterdiği bildirmişlerdir.

Sıcaklık stresi altındaki yumurtacı ördeklerde probiyotik ve vitamin C kombinasyonu ördek refahını ve yumurta üretimini önemli ölçüde artırmış ancak yumurta ağırlığını etkilememiştir (Suswoyo vd., 2021).

Tekce vd. (2020), sıcaklık stresi altındaki kınalı keklik rasyonlarına *Lactobacillus reuteri* E81 ilavesinin besi performansı ve et kalitesi üzerine etkilerini inceledikleri çalışma sonucunda, probiyotik ilavesinin 21. ve 42. günlerde besi performansı ve et kalitesi üzerine olumlu etkilerinin olduğunu; TBARS ve pH değerleri üzerinde ise azaltıcı bir etki gösterdiğini bulmuşlardır. Kınalı keklikte yapılan bir diğer çalışmada ise, probiyotik ilavesinin sıcaklık stresi altındaki kekliklerde tiroid hormon seviyeleri (T3 ve T4) üzerinde azaltıcı bir etkiye sahip olduğu görülmüştür (Bayraktar vd., 2021).

8. Sonuç

Sıcaklık stresi kümes hayvanlarının büyümesini, mide-bağırsak sağlığını, fizyolojisini, bağışıklık fonksiyonunu, üretim durumunu, mikrobiyolojisini ve üreme aktivitesini dolayısıyla performanslarını olumsuz yönde etkileyebilir. Probiyotikler, sıcaklık stresi koşulları altında yetiştirilen kümes hayvanlarında zararlı etkileri hafifletme konusunda ümit verici görünmektedir; çünkü probiyotiklerin sıcaklık stresi koşullarında kanatlılarda bağırsak mikrobiyal ekolojisini ve morfolojisini, fizyolojik koşullarını, bağışıklık sistemini ve performansını iyileştirebileceği göz önüne alındığında yararlı olduğu görölmektedir. Ancak bazı çalışmalarda herhangi bir etkisi olmadığı bildirildiğinden, probiyotiklerin dikkatli kullanılması ve neden olduğu moleküler değişikliklerin yanı sıra patojenler ve epitel hücreler arasındaki etkileşimleri araştırmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu etkileşimlerin detaylandırılması, araştırmacılara probiyotiklerin kümes hayvanlarının sağlığını, büyümesini ve stres koşullarını iyileştirmede oynadığı rolü hakkında daha güçlü bir fikir verecektir.

KAYNAKLAR

- Abd El-Hack, M. E., El-Saadony, M. T., Shafi, M. E., Qattan, S. Y., Batiha, G. E., Khafaga, A. F., . . . Alagawany, M. (2020). Probiotics in poultry feed: A comprehensive review. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, *104*(6), 1835-1850. <https://doi.org/10.1111/jpn.13454>
- Abdel-Moneim, A.-M. E., Shehata, A. M., Khidr, R. E., Paswan, V. K., Ibrahim, N. S., El-Ghoul, A. A., . . . Elbaz, A. M. (2021). Nutritional manipulation to combat heat stress in poultry—A comprehensive review. *Journal of Thermal Biology*, *98*, 102915. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2021.102915>
- Abdelqader, A., Abuajamieh, M., Hayajneh, F., & Al-Fataftah, A.-R. (2020). Probiotic bacteria maintain normal growth mechanisms of heat stressed broiler chickens. *Journal of Thermal Biology*, *92*, 102654. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2020.102654>
- Abdelqader, A., Irshaid, R., & Al-Fataftah, A.-R. (2013). Effects of dietary probiotic inclusion on performance, eggshell quality, cecal microflora composition, and tibia traits of laying hens in the late phase of production. *Tropical Animal Health and Production*, *45*, 1017-1024. <https://doi.org/10.1007/s11250-012-0326-7>
- Adu-Asiamah, P., Zhang, Y., Amoah, K., Leng, Q., Zheng, J., Yang, H., . . . Zhang, L. (2021). Evaluation of physiological and molecular responses to acute heat stress in two chicken breeds. *animal*, *15*(2), 100106. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2020.100106>
- Ahaotu, E., De los Ríos, P., Ibe, L., & Singh, R. (2019). Climate change in poultry production system—A review. *Acta Scientific Agriculture*, *3*(9), 113-117.
- Ahmad, R., Yu, Y.-H., Hsiao, F. S.-H., Su, C.-H., Liu, H.-C., Tobin, I., . . . Cheng, Y.-H. (2022). Influence of heat stress on poultry growth performance, intestinal inflammation, and immune function and potential mitigation by probiotics. *Animals*, *12*(17), 2297. <https://doi.org/10.3390/ani12172297>
- Al-Qaisi, M., Abdelqader, A., Abuajamieh, M., Abedal-Majed, M. A., & Al-Fataftah, A.-R. A. (2023). Impacts of dietary betaine on rectal temperature, laying performance, metabolism, intestinal morphology, and follicular development in heat-exposed laying hens. *Journal of Thermal Biology*, *117*, 103714. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2023.103714>
- Al-Sagan, A. A., Khalil, S., Hussein, E. O., & Attia, Y. A. (2020). Effects of fennel seed powder supplementation on growth performance, carcass characteristics, meat quality, and economic efficiency of broilers under thermoneutral and chronic heat stress conditions. *Animals*, *10*(2), 206. <https://doi.org/10.3390/ani10020206>

- Alagawany, M., Farag, M., Abd El-Hack, M., & Patra, A. (2017). Heat stress: effects on productive and reproductive performance of quail. *World's Poultry Science Journal*, 73(4), 747-756. <https://doi.org/10.1017/S0043933917000782>
- Alam, S., Masood, S., Zaneb, H., Rabbani, I., Khan, R. U., Shah, M., . . . Al-hidary, I. A. (2020). Effect of *Bacillus cereus* and phytase on the expression of musculoskeletal strength and gut health in Japanese quail (*Coturnix japonica*). *The Journal of Poultry Science*, 57(3), 200-204. <https://doi.org/10.2141/jpsa.0190057>
- Aslam, M. A., İpek, E., Riaz, R., Özsoy, Ş. Y., Shahzad, W., & Güleş, Ö. (2021). Exposure of broiler chickens to chronic heat stress increases the severity of white striping on the pectoralis major muscle. *Tropical animal health and production*, 53, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11250-021-02950-6>
- Aswathi, P., Bhanja, S., Kumar, P., Shyamkumar, T., Mehra, M., Bhaisare, D. B., & Rath, P. K. (2019). Effect of acute heat stress on the physiological and reproductive parameters of broiler breeder hens-A study under controlled thermal stress. *Indian Journal of Animal Research*, 53(9), 1150-1155. <https://doi.org/10.18805/ijar.B-3641>
- Attia, Y. A., Al-Harhi, M. A., El-Shafey, A. S., Rehab, Y. A., & Kim, W. K. (2017). Enhancing tolerance of broiler chickens to heat stress by supplementation with vitamin E, vitamin C and/or probiotics. *Annals of Animal Science*, 17(4), 1155-1169. <https://doi.org/10.1515/aoas-2017-0012>
- Awad, E., Zulkifli, I., Ramiah, S., Khalil, E., & Abdallah, M. (2021). Prebiotics supplementation: An effective approach to mitigate the detrimental effects of heat stress in broiler chickens. *World's Poultry Science Journal*, 77(1), 135-151. <https://doi.org/10.1080/00439339.2020.1759222>
- Ayoub, M. A., EL-Adel, M. A., Nossair, M. A., Shaaban, S. I., Farag, H. E., Alaa, M. M., & Nehad, A. S. (2023). Impacts of Heat Stress on Some Performance Parameters of Broiler Chicken Reared Under Different Stocking Densities. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 13(4), 577-583.
- Bayraktar, B., Tekce, E., Bayraktar, S., Böyük, G., Takma, Ç., Aksakal, V., . . . Gürbüz, A. B. (2023). Investigation of endocrine response of thyroid and intestinal and adipose tissues due to the addition of *Moringa oleifera* essential oil in diet for quails exposed to heat stress. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 52. <https://doi.org/10.37496/rbz5220210040>
- Bayraktar, B., Tekce, E., Kaya, H., Gürbüz, A. B., Dirican, E., Korkmaz, S., . . . Ülker, U. (2021). Adipokine, gut and thyroid hormone responses to probiotic application in chukar partridges (*Alectoris chukar*) exposed to heat stress. *Acta Veterinaria Hungarica*, 69(3), 282-290. <https://doi.org/10.1556/004.2021.00032>

- Bhawa, S., Morêki, J. C., & Machete, J. B. (2023). Poultry Management Strategies to Alleviate Heat Stress in Hot Climates: A Review. *Journal of World's Poultry Research*, 13(1), 1-19. <https://doi.org/10.36380/jwpr.2023.1>
- Biswal, J., Vijayalakshmy, K., T. K, B., & Rahman, H. (2022). Impact of heat stress on poultry production. *World's Poultry Science Journal*, 78(1), 179-196. <https://doi.org/10.3390/ani3020356>
- Calik, A., Emami, N. K., White, M. B., Walsh, M. C., Romero, L. F., & Dalloul, R. A. (2022). Influence of dietary vitamin E and selenium supplementation on broilers subjected to heat stress, Part I: Growth performance, body composition and intestinal nutrient transporters. *Poultry science*, 101(6), 101857. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2022.101857>
- Cantet, J. M., Yu, Z., & Ríus, A. G. (2021). Heat stress-mediated activation of immune-inflammatory pathways. *Antibiotics*, 10(11), 1285. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10111285>
- Chauvin, C., Hillion, S., Balaine, L., Michel, V., Peraste, J., Petetin, I., . . . Le Bouquin, S. (2011). Factors associated with mortality of broilers during transport to slaughterhouse. *animal*, 5(2), 287-293. <https://doi.org/10.1017/S1751731110001916>
- Chen, S., Yong, Y., & Ju, X. (2021). Effect of heat stress on growth and production performance of livestock and poultry: Mechanism to prevention. *Journal of Thermal Biology*, 99, 103019. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2021.103019>
- Chiang, W., Booren, A., & Strasburg, G. (2008). The effect of heat stress on thyroid hormone response and meat quality in turkeys of two genetic lines. *Meat science*, 80(3), 615-622. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2008.02.012>
- Ciftci, M., UG, S., MA, A., IH, C., & Tonbak, F. (2013). The effects of dietary rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) oil supplementation on performance, carcass traits and some blood parameters of Japanese quail under heat stressed condition. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 19(4). <https://doi.org/10.9775/kvfd.2012.8474>
- Cramer, T., Kim, H., Chao, Y., Wang, W., Cheng, H., & Kim, Y. (2018). Effects of probiotic (*Bacillus subtilis*) supplementation on meat quality characteristics of breast muscle from broilers exposed to chronic heat stress. *Poultry science*, 97(9), 3358-3368. <https://doi.org/10.3382/ps/pey176>
- das D. Ribeiro, J. C., Drumond, M. M., Mancha-Agresti, P., Guimarães, J. P., da C. Ferreira, D., Martins, M. I., . . . Ribeiro Junior, V. (2023). Diets Supplemented with Probiotics Improve the Performance of Broilers Exposed to Heat Stress from 15 Days of Age. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 15(5), 1327-1341. <https://doi.org/10.1007/s12602-022-09989-3>

- Deng, W., Dong, X., Tong, J., & Zhang, Q. (2012). The probiotic *Bacillus licheniformis* ameliorates heat stress-induced impairment of egg production, gut morphology, and intestinal mucosal immunity in laying hens. *Poultry science*, *91*(3), 575-582. <https://doi.org/10.3382/ps.2010-01293>
- Donald, D., & William, D. (2002). Commercial chicken meat and egg production. *Kluwer Academic Publishers*, *3*, 187-243.
- El-Kassas, S., El-Naggar, K., Abdo, S. E., Abdo, W., Kirrella, A. A., El-Mehaseeb, I., & El-Magd, M. A. (2019). Dietary supplementation with copper oxide nanoparticles ameliorates chronic heat stress in broiler chickens. *Animal Production Science*, *60*(2), 254-268. <https://doi.org/10.1071/AN18270>
- El-Moneim, A. E.-M. E. A., El-Wardany, I., Abu-Taleb, A. M., Wakwak, M. M., Ebeid, T. A., & Saleh, A. A. (2020). Assessment of in ovo administration of *Bifidobacterium bifidum* and *Bifidobacterium longum* on performance, ileal histomorphometry, blood hematological, and biochemical parameters of broilers. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, *12*, 439-450. <https://doi.org/10.1007/s12602-019-09549-2>
- El-Tarabany, M. S. (2016). Effect of thermal stress on fertility and egg quality of Japanese quail. *Journal of Thermal Biology*, *61*, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2016.08.004>
- Elbaz, A. M., Ashmawy, E. S., Salama, A. A., Abdel-Moneim, A.-M. E., Badri, F. B., & Thabet, H. A. (2022). Effects of garlic and lemon essential oils on performance, digestibility, plasma metabolite, and intestinal health in broilers under environmental heat stress. *BMC Veterinary Research*, *18*(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12917-022-03530-y>
- Elnagar, S., Scheideler, S., & Beck, M. (2010). Reproductive hormones, hepatic deiodinase messenger ribonucleic acid, and vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive cells in hypothalamus in the heat stress-induced or chemically induced hypothyroid laying hen. *Poultry science*, *89*(9), 2001-2009. <https://doi.org/10.3382/ps.2010-00728>
- Faseleh Jahromi, M., Wesam Altaher, Y., Shokryazdan, P., Ebrahimi, R., Ebrahimi, M., Idrus, Z., . . . Liang, J. B. (2016). Dietary supplementation of a mixture of *Lactobacillus* strains enhances performance of broiler chickens raised under heat stress conditions. *International Journal of Biometeorology*, *60*, 1099-1110. <https://doi.org/10.1007/s00484-015-1103-x>
- Felver-Gant, J., Mack, L., Dennis, R., Eicher, S., & Cheng, H. (2012). Genetic variations alter physiological responses following heat stress in 2 strains of laying hens. *Poultry science*, *91*(7), 1542-1551. <https://doi.org/10.3382/ps.2011-01988>
- Fouad, A., Chen, W., Ruan, D., Wang, S., Xia, W., & Zheng, C. (2016). Impact of heat stress on meat, egg quality, immunity and fertility in poultry and

- nutritional factors that overcome these effects: A review. *International Journal of Poultry Science*, 15(3), 81.
- Gamba, J. P., Rodrigues, M. M., Garcia Neto, M., Perri, S. H. V., Faria Júnior, M. d. A., & Pinto, M. (2015). The strategic application of electrolyte balance to minimize heat stress in broilers. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 17, 237-245. <https://doi.org/10.1590/1516-635x1702237-246>
- Ghazalah, A., Abd-Elsamee, M., & Ali, A. (2008). Influence of dietary energy and poultry fat on the response of broiler chicks to heat therm. *Int. J. Poult. Sci*, 7(4), 355-359.
- Giannenas, I., Sakkas, P., Papadopoulos, G. A., Mitsopoulos, I., Stylianaki, I., Dokou, S., . . . Robert, F. (2022). The association of curcuma and scutellaria plant extracts improves laying hen thermal tolerance and egg oxidative stability and quality under heat stress conditions. *Frontiers in Veterinary Science*, 9, 957847. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.957847>
- Goel, A., Ncho, C. M., & Choi, Y.-H. (2021). Regulation of gene expression in chickens by heat stress. *Journal of animal science and biotechnology*, 12(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s40104-020-00523-5>
- Gonzalez-Rivas, P. A., Chauhan, S. S., Ha, M., Fegan, N., Dunshea, F. R., & Warner, R. D. (2020). Effects of heat stress on animal physiology, metabolism, and meat quality: A review. *Meat science*, 162, 108025. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2019.108025>
- Granquist, E. G., Vasdal, G., De Jong, I. C., & Moe, R. O. (2019). Lameness and its relationship with health and production measures in broiler chickens. *animal*, 13(10), 2365-2372. <https://doi.org/10.1017/S1751731119000466>
- Habashy, W. S., Milfort, M. C., Rekaya, R., & Aggrey, S. E. (2019). Cellular antioxidant enzyme activity and biomarkers for oxidative stress are affected by heat stress. *International Journal of Biometeorology*, 63, 1569-1584. <https://doi.org/10.1007/s00484-019-01769-z>
- Hakan, İ. (2019). Yumurtacı Bildircinlarda Sıcaklık Stresine Karşı Probiyotik Kullanımının Bazı Kan Parametreleri Üzerine Etkisi. *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*, 6(4), 887-892. <https://doi.org/10.30910/turkjans.633628>
- He, J., He, Y., Pan, D., Cao, J., Sun, Y., & Zeng, X. (2019). Associations of gut microbiota with heat stress-induced changes of growth, fat deposition, intestinal morphology, and antioxidant capacity in ducks. *Frontiers in Microbiology*, 10, 903. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00903>
- Hirakawa, R., Nurjanah, S., Furukawa, K., Murai, A., Kikusato, M., Nochi, T., & Toyomizu, M. (2020). Heat stress causes immune abnormalities via massive damage to effect proliferation and differentiation of lymphocy-

- tes in broiler chickens. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 46. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00046>
- Humam, A. M., Loh, T. C., Foo, H. L., Izuddin, W. I., Awad, E. A., Idrus, Z., . . . Mustapha, N. M. (2020). Dietary supplementation of postbiotics mitigates adverse impacts of heat stress on antioxidant enzyme activity, total antioxidant, lipid peroxidation, physiological stress indicators, lipid profile and meat quality in broilers. *Animals*, 10(6), 982. <https://doi.org/10.3390/ani10060982>
- Jiang, S., Yan, F.-E., Hu, J.-Y., Mohammed, A., & Cheng, H.-W. (2021). Bacillus subtilis-based probiotic improves skeletal health and immunity in broiler chickens exposed to heat stress. *Animals*, 11(6), 1494. <https://doi.org/10.3390/ani11061494>
- Karl, J. P., Hatch, A. M., Arcidiacono, S. M., Pearce, S. C., Pantoja-Feliciano, I. G., Doherty, L. A., & Soares, J. W. (2018). Effects of psychological, environmental and physical stressors on the gut microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2013. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02013>
- Khan, R. U., Naz, S., Ullah, H., Ullah, Q., Laudadio, V., Qudratullah, . . . Tufarelli, V. (2023). Physiological dynamics in broiler chickens under heat stress and possible mitigation strategies. *Animal Biotechnology*, 34(2), 438-447. <https://doi.org/10.1080/10495398.2021.1972005>
- Kim, D.-H., Lee, Y.-K., Kim, S.-H., & Lee, K.-W. (2020). The impact of temperature and humidity on the performance and physiology of laying hens. *Animals*, 11(1), 56. <https://doi.org/10.3390/ani11010056>
- Lan, P. T. N., Sakamoto, M., & Benno, Y. (2004). Effects of two probiotic Lactobacillus strains on jejunal and cecal microbiota of broiler chicken under acute heat stress condition as revealed by molecular analysis of 16S rRNA genes. *Microbiology and immunology*, 48(12), 917-929. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.2004.tb03620.x>
- Lara, L. J., & Rostagno, M. H. (2013). Impact of heat stress on poultry production. *Animals*, 3(2), 356-369. <https://doi.org/10.3390/ani3020356>
- Lee, M., Park, H., Heo, J. M., Choi, H. J., & Seo, S. (2021). Multi-tissue transcriptomic analysis reveals that L-methionine supplementation maintains the physiological homeostasis of broiler chickens than D-methionine under acute heat stress. *Plos one*, 16(1), e0246063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246063>
- Li, Q., Wan, G., Peng, C., Xu, L., Yu, Y., Li, L., & Li, G. (2020). Effect of probiotic supplementation on growth performance, intestinal morphology, barrier integrity, and inflammatory response in broilers subjected to cyclic heat stress. *Animal science journal*, 91(1), e13433. <https://doi.org/10.1111/asj.13433>

- Lin, H., Jiao, H., Buyse, J., & Decuyper, E. (2006). Strategies for preventing heat stress in poultry. *World's Poultry Science Journal*, 62(1), 71-86.
- Lozano, C., De Basilio, V., Oliveros, I., Alvarez, R., Colina, I., Bastianelli, D., . . . Picard, M. (2006). Is sequential feeding a suitable technique to compensate for the negative effects of a tropical climate in finishing broilers? *Animal Research*, 55(1), 71-76.
- Luo, X., Zheng, C., Xia, W., Ruan, D., Wang, S., Cui, Y., . . . Zhang, Y. (2018). Effects of constant or intermittent high temperature on egg production, feed intake, and hypothalamic expression of antioxidant and pro-oxidant enzymes genes in laying ducks. *Journal of animal science*, 96(12), 5064-5074. <https://doi.org/10.1093/jas/sky355>
- Ma, D., Liu, Q., Zhang, M., Feng, J., Li, X., Zhou, Y., & Wang, X. (2019). iTRAQ-based quantitative proteomics analysis of the spleen reveals innate immunity and cell death pathways associated with heat stress in broilers (*Gallus gallus*). *Journal of proteomics*, 196, 11-21. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2019.01.012>
- Mack, L., Felver-Gant, J., Dennis, R., & Cheng, H. (2013). Genetic variations alter production and behavioral responses following heat stress in 2 strains of laying hens. *Poultry science*, 92(2), 285-294. <https://doi.org/10.3382/ps.2012-02589>
- Marouf, S., Khalf, M. A., Alorabi, M., El-Shehawi, A. M., El-Tahan, A. M., Abd El-Hack, M. E., . . . Salem, H. M. (2022). *Mycoplasma gallisepticum*: a devastating organism for the poultry industry in Egypt. *Poultry science*, 101(3), 101658. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2021.101658>
- Mashaly, M., Hendricks 3rd, G., Kalama, M., Gehad, A., Abbas, A., & Patterson, P. (2004). Effect of heat stress on production parameters and immune responses of commercial laying hens. *Poultry science*, 83(6), 889-894. <https://doi.org/10.1093/ps/83.6.889>
- McDaniel, C., Hood, J., & Parker, H. (2004). An attempt at alleviating heat stress infertility in male broiler breeder chickens with dietary ascorbic acid. *Int. J. Poult. Sci*, 3(9), 593-602.
- Miragliotta, M. Y., Nääs, I. d. A., Manzione, R. L., & Nascimento, F. F. d. (2006). Spatial analysis of stress conditions inside broiler house under tunnel ventilation. *Scientia Agricola*, 63, 426-432. <https://doi.org/10.1590/S0103-90162006000500002>
- Mishra, B., & Jha, R. (2019). Oxidative stress in the poultry gut: Potential challenges and interventions. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 60. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00060>
- Mohammed, A., Zaki, R., Negm, E., Mahmoud, M., & Cheng, H. (2021). Effects of dietary supplementation of a probiotic (*Bacillus subtilis*) on

- bone mass and meat quality of broiler chickens. *Poultry science*, 100(3), 100906. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.11.073>
- Moritz, J., Beyer, R., Wilson, K., Cramer, K., McKinney, L., & Fairchild, F. (2001). Effect of moisture addition at the mixer to a corn-soybean-based diet on broiler performance. *Journal of Applied Poultry Research*, 10(4), 347-353. <https://doi.org/10.1093/japr/10.4.347>
- Muhammed, R. J., Shanoon, A. Q., & Mustafa, N. A. (2023). Effect of adding lycopene and vitamin C to the diets on the productive performance of broiler chickens raised under heat stress. *Kirkuk University Journal For Agricultural Sciences*, 14(3), 170-175. <https://doi.org/10.58928/ku23.14318>.
- Naga Raja Kumari, K., & Narendra Nath, D. (2018). Ameliorative measures to counter heat stress in poultry. *World's Poultry Science Journal*, 74(1), 117-130. <https://doi.org/10.1017/S0043933917001003>
- Nawab, A., Ibtisham, F., Li, G., Kieser, B., Wu, J., Liu, W., . . . Xiao, M. (2018). Heat stress in poultry production: Mitigation strategies to overcome the future challenges facing the global poultry industry. *Journal of Thermal Biology*, 78, 131-139. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2018.08.010>
- Nawaz, A. H., Amoah, K., Leng, Q. Y., Zheng, J. H., Zhang, W. L., & Zhang, L. (2021). Poultry response to heat stress: Its physiological, metabolic, and genetic implications on meat production and quality including strategies to improve broiler production in a warming world. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 699081. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.699081>
- Okonkwo, S., & Ahaotu, E. (2019). Management of laying birds in deep litter and battery cage systems in Orlu Local Government Area of Imo State, Nigeria: A comparative study. *International Journal of Research in Agriculture and Forestry*, 6(3), 21-29.
- Oloyo, A. (2018). The use of housing system in the management of heat stress in poultry production in hot and humid climate: A review. *Poultry Science Journal*, 6(1), 1-9. <https://doi.org/10.22069/psj.2018.13880.1284>
- Ölmez, M. (2021). Japon Bildircımı Diyetlerinde Betain kullanımının Büyüme Performansı, karkas ve Duodenum Villus Uzunluğu Üzerine Etkisi. *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences*, 6(3), 390-394. <https://doi.org/10.35229/jaes.915295>
- Ölmez, M., Şahin, T., Karadağoğlu, Ö., Karadağ Sari, E., Adigüzel Işık, S., Kirmizibayrak, T., & Yörük, M. (2020). The impact of an essential oil mixture on growth performance and intestinal histology in native Turkish geese (Anser anser) Yerli türk kazlarında (Anser anser) esansiyel yağ karışımının büyüme performansı ve bağırsak histolojisi üzerine etkisi. *Kaf*

kas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 26(5). <https://doi.org/10.9775/kvfd.2020.24070>

- Ölmez, M., ŞahİN, T., Karadağoğlu, Ö., Uysal, S., Bekİnkayan, B., Fİİİzoğlu, E., & Yörüük, M. A. (2021). Sıcaklık Stresi Altındaki Yumurtacı Bildircinlarda Probiyotik İlavésinin Perfor-mans ve Yumurta Kalitesi Üzerini Etkisi. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14(2), 228-236. <https://doi.org/10.52976/vansaglik.971273>
- Purwell, J. L., Dozier III, W. A., Olanrewaju, H. A., Davis, J. D., Xin, H., & Gates, R. S. (2012). Effect of temperature-humidity index on live performance in broiler chickens grown from 49 to 63 days of age. 2012 IX International Livestock Environment Symposium (ILES IX),
- Qaid, M. M., Al-Mufarrej, S. I., Azzam, M. M., Al-Garadi, M. A., Albaadani, H. H., Alhidary, I. A., & Aljumaah, R. S. (2021). Growth performance, serum biochemical indices, duodenal histomorphology, and cecal microbiota of broiler chickens fed on diets supplemented with cinnamon bark powder at prestarter and starter phases. *Animals*, 11(1), 94. <https://doi.org/10.3390/ani11010094>
- Quinteiro-Filho, W. M., Gomes, A., Pinheiro, M. L., Ribeiro, A., Ferraz-de-Paula, V., Astolfi-Ferreira, C. S., . . . Palermo-Neto, J. (2012). Heat stress impairs performance and induces intestinal inflammation in broiler chickens infected with Salmonella Enteritidis. *Avian Pathology*, 41(5), 421-427. <https://doi.org/10.1080/03079457.2012.709315>
- Rath, P., Behura, N., Sahoo, S., Panda, P., Mandal, K., & Panigrahi, P. (2015). Amelioration of heat stress for poultry welfare: a strategic approach. *International Journal of Livestock Research*, 5(3), 1-9. <https://doi.org/10.5455/ijlr.20150330093915>
- Reda, F. M., El-Saadony, M. T., Elnesr, S. S., Alagawany, M., & Tufarelli, V. (2020). Effect of dietary supplementation of biological curcumin nanoparticles on growth and carcass traits, antioxidant status, immunity and caecal microbiota of Japanese quails. *Animals*, 10(5), 754. <https://doi.org/10.3390/ani10050754>
- Rimoldi, S., Lasagna, E., Sarti, F. M., Marelli, S. P., Cozzi, M. C., Bernardini, G., & Terova, G. (2015). Expression profile of six stress-related genes and productive performances of fast and slow growing broiler strains reared under heat stress conditions. *Meta gene*, 6, 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.mgene.2015.08.003>
- Rostagno, M. H. (2020). Effects of heat stress on the gut health of poultry. *Journal of animal science*, 98(4), skaa090. <https://doi.org/10.1093/jas/skaa090>
- Saeed, M., Abbas, G., Alagawany, M., Kamboh, A. A., Abd El-Hack, M. E., Khafaga, A. F., & Chao, S. (2019). Heat stress management in poultry farms: A comprehensive overview. *Journal of Thermal Biology*, 84, 414-425. <https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2019.07.025>

- Sahin, T., Kaya, I., Sari, M., & Kaya, O. (2011). The effect of single and combined use of probiotic and humate in quail (*Coturnix coturnix Japonica*) diet on fattening performance and carcass parameters. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 17(1). <https://doi.org/10.9775/kvfd.2010.640>
- Sahin, T., Kaya, I., Unal, Y., & Elmali, D. A. (2008). Dietary supplementation of probiotic and prebiotic combination (Combiotics) on performance, carcass quality and blood parameters in growing quails. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 7(11), 1370-1373.
- Salem, H. M., Saleh, N. M., Ragni, M., Swelum, A. A., Alqhtani, A. H., Abd El-Hack, M. E., . . . Attia, M. M. (2022). Incidence of gastrointestinal parasites in pigeons with an assessment of the nematocidal activity of chitosan nanoparticles against *Ascaridia columbae*. *Poultry science*, 101(6), 101820. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2022.101820>
- Sayed, Y., Hassan, M., Salem, H. M., Al-Amry, K., & Eid, G. E. (2023). Prophylactic influences of prebiotics on gut microbiome and immune response of heat-stressed broiler chickens. *Scientific Reports*, 13(1), 13991. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-40997-7>
- Setta, A., Salem, H. M., Elhady, M., El-Hussieny, A., & Arafa, A. S. (2018). Molecular and genetic characterization of infectious bronchitis viruses isolated from commercial chicken flocks in Egypt between 2014 and 2016. *Journal of World's Poultry Research*, 8(1), 1-7.
- Shakeri, M., Zulkifli, I., Soleimani, A., o'Reilly, E., Eckersall, P., Anna, A., . . . Abdullah, F. (2014). Response to dietary supplementation of L-glutamine and L-glutamate in broiler chickens reared at different stocking densities under hot, humid tropical conditions. *Poultry science*, 93(11), 2700-2708. <https://doi.org/10.3382/ps.2014-03910>
- Shi, D., Bai, L., Qu, Q., Zhou, S., Yang, M., Guo, S., . . . Liu, C. (2019). Impact of gut microbiota structure in heat-stressed broilers. *Poultry science*, 98(6), 2405-2413. <https://doi.org/10.3382/ps/pez026>
- Shukla, P. R., Skea, J., Calvo Buendia, E., Masson-Delmotte, V., Pörtner, H. O., Roberts, D., . . . Van Diemen, R. (2019). IPCC, 2019: Climate Change and Land: an IPCC special report on climate change, desertification, land degradation, sustainable land management, food security, and greenhouse gas fluxes in terrestrial ecosystems.
- Sohail, M., Rahman, Z., Ijaz, A., Yousaf, M., Ashraf, K., Yaqub, T., . . . Rehman, H. (2011). Single or combined effects of mannan-oligosaccharides and probiotic supplements on the total oxidants, total antioxidants, enzymatic antioxidants, liver enzymes, and serum trace minerals in cyclic heat-stressed broilers. *Poultry science*, 90(11), 2573-2577. <https://doi.org/10.3382/ps.2011-01502>
- Sohail, M. U., Ijaz, A., Younus, M., Shabbir, M. Z., Kamran, Z., Ahmad, S., . . . Shahzad, A. (2013). Effect of supplementation of mannan oligosac-

- charide and probiotic on growth performance, relative weights of viscera, and population of selected intestinal bacteria in cyclic heat-stressed broilers. *Journal of Applied Poultry Research*, 22(3), 485-491. <https://doi.org/10.3382/japr.2012-00682>
- Sohail, M. U., Ijaz, A., Yousaf, M., Ashraf, K., Zaneb, H., Aleem, M., & Rehman, H. (2010). Alleviation of cyclic heat stress in broilers by dietary supplementation of mannan-oligosaccharide and Lactobacillus-based probiotic: Dynamics of cortisol, thyroid hormones, cholesterol, C-reactive protein, and humoral immunity. *Poultry science*, 89(9), 1934-1938. <https://doi.org/10.3382/ps.2010-00751>
- Soleimani, A., Zulkifli, I., Omar, A., & Raha, A. (2011). Physiological responses of 3 chicken breeds to acute heat stress. *Poultry science*, 90(7), 1435-1440. <https://doi.org/10.3382/ps.2011-01381>
- Song, J., Xiao, K., Ke, Y., Jiao, L., Hu, C., Diao, Q., . . . Zou, X. (2014). Effect of a probiotic mixture on intestinal microflora, morphology, and barrier integrity of broilers subjected to heat stress. *Poultry science*, 93(3), 581-588. <https://doi.org/10.3382/ps.2013-03455>
- Strong, R. A., Hester, P. Y., Eicher, S. D., Hu, J., & Cheng, H.-W. (2015). The effect of cooled perches on immunological parameters of caged white leghorn hens during the hot summer months. *Plos one*, 10(10), e0141215. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141215>
- Suliman, G. M., Hussein, E. O., Al-Owaimer, A. N., Alhotan, R. A., Al-Garadi, M. A., Mahdi, J. M., . . . Swelum, A. A.-A. (2023). Betaine and nano-emulsified vegetable oil supplementation for improving carcass and meat quality characteristics of broiler chickens under heat stress conditions. *Frontiers in Veterinary Science*, 10, 1147020. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1147020>
- Suswoyo, I., Ismoyowati, I., Widodo, W., & Vincēviča-Gaile, Z. (2021). The Use of Probiotic and Antioxidants to Improve Welfare and Production of Layer Duck at Commercial Farms for Global Warming Mitigation. E3S Web of Conferences,
- Syafwan, S., Kwakkal, R., & Verstegen, M. (2011). Heat stress and feeding strategies in meat-type chickens. *World's Poultry Science Journal*, 67(4), 653-674.
- Tang, L.-P., Liu, Y.-L., Zhang, J.-X., Ding, K.-N., Lu, M.-H., & He, Y.-M. (2022). Heat stress in broilers of liver injury effects of heat stress on oxidative stress and autophagy in liver of broilers. *Poultry science*, 101(10), 102085. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2022.102085>
- Tekce, E., Bayraktar, B., Aksakal, V., Dertli, E., Kamiloglu, A., Topcu, K. C., & Yasulergezer, N. (2020). Influence of Lactobacillus reuteri on internal organ weight, performance and meat quality of Japanese quail (Coturnix

- coturnix japonica) under heat stress. *European Poultry Science*. <https://doi.org/10.1399/eps.2020.304s>
- Tekce, E., Bayraktar, B., Aksakal, V., Dertli, E., Kamiloğlu, A., Çinar, K., . . . Gül, M. (2020). Effects of *Lactobacillus reuteri* E81 added into rations of Chukar partridges (*Alectoris Chukar*) fed under heat stress conditions on fattening performance and meat quality. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 22. <https://doi.org/10.1590/1806-9061-2019-1246>
- Tóth, R., Tokodyné Szabadi, N., Lázár, B., Buda, K., Végi, B., Barna, J., . . . Gócza, E. (2021). Effect of Post-Hatch Heat-Treatment in Heat-Stressed Transylvanian Naked Neck Chicken. *Animals*, 11(6), 1575. <https://doi.org/10.3390/ani11061575>
- Uyanga, V. A., Oke, E. O., Amevor, F. K., Zhao, J., Wang, X., Jiao, H., . . . Lin, H. (2022). Functional roles of taurine, L-theanine, L-citrulline, and betaine during heat stress in poultry. *Journal of animal science and biotechnology*, 13(1), 1-20. <https://doi.org/10.1186/s40104-022-00675-6>
- Uzum, M., & Toplu, H. (2013). Broilers performance under heat stress 547 Material and Methods Experimental birds and management. *Rev. Méd. Vét*, 164, 546-554.
- Van Goor, A., Ashwell, C. M., Persia, M. E., Rothschild, M. F., Schmidt, C. J., & Lamont, S. J. (2017). Unique genetic responses revealed in RNA-seq of the spleen of chickens stimulated with lipopolysaccharide and short-term heat. *Plos one*, 12(2), e0171414. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171414>
- Vandana, G., Sejian, V., Lees, A., Pragna, P., Silpa, M., & Maloney, S. K. (2021). Heat stress and poultry production: impact and amelioration. *International Journal of Biometeorology*, 65, 163-179. <https://doi.org/10.1007/s00484-020-02023-7>
- Wang, L., Lilburn, M., & Yu, Z. (2016). Intestinal microbiota of broiler chickens as affected by litter management regimens. *Frontiers in Microbiology*, 7, 593. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00593>
- Wang, M., Zhang, J., Huang, X., Liu, Y., & Zeng, J. (2022). Effects of dietary *macleaya cordata* extract on growth performance, biochemical indices, and intestinal microbiota of yellow-feathered broilers subjected to chronic heat stress. *Animals*, 12(17), 2197. <https://doi.org/10.3390/ani12172197>
- Wang, S., Mahfuz, S., & Song, H. (2019). Effects of flammulinavelutipes stem base on microflora and volatile fatty acids in caecum of growing layers under heat stress condition. *Brazilian Journal of Poultry Science*, 21. <https://doi.org/10.1590/1806-9061-2019-0989>
- Wang, W., Yan, F., Hu, J., Amen, O., & Cheng, H. (2018). Supplementation of *Bacillus subtilis*-based probiotic reduces heat stress-related behaviors

- and inflammatory response in broiler chickens. *Journal of animal science*, 96(5), 1654-1666. <https://doi.org/10.1093/jas/sky092>
- Wasti, S., Sah, N., & Mishra, B. (2020). Impact of heat stress on poultry health and performances, and potential mitigation strategies. *Animals*, 10(8), 1266. <https://doi.org/10.3390/ani10081266>
- Won, S. Y., Han, G. P., Kwon, C. H., Lee, E. C., & Kil, D. Y. (2023). Effect of individual or combination of dietary betaine and glycine on productive performance, stress response, liver health, and intestinal barrier function in broiler chickens raised under heat stress conditions. *Poultry science*, 102(7), 102771. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2023.102771>
- Yan, F.-f., Wang, W.-c., & Cheng, H.-w. (2020). Bacillus subtilis-based probiotic promotes bone growth by inhibition of inflammation in broilers subjected to cyclic heating episodes. *Poultry science*, 99(11), 5252-5260. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.08.051>
- Yıldırım, Ö., Aydın, S. S., Korkmaz, Ö., Korkmaz, D., Demircioğlu, İ., Kirar, N., . . . Tekçe, A. (2022). Sıcaklık stresindeki bıldırcınlarda probiyotik uygulamasının ovidukt ve ovaryum morfolojisine etkileri. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 33(1), 89-96. <https://doi.org/10.35864/evmd.1105912>
- Yılmaz, E., & Gul, M. (2023). Correction to: Effects of cumin (*Cuminum cyminum* L.) essential oil and chronic heat stress on growth performance, carcass characteristics, serum biochemistry, antioxidant enzyme activity, and intestinal microbiology in broiler chickens. *Veterinary research communications*, 47(2), 877. <https://doi.org/10.1007/s11259-022-10048-z>
- Yosi, F., Widjastuti, T., & Setiyatwan, H. (2017). Performance and physiological responses of broiler chickens supplemented with potassium chloride in drinking water under environmental heat stress. *Asian J. Poult. Sci*, 11, 31-37.
- Zhu, L., Liao, R., Wu, N., Zhu, G., & Yang, C. (2019). Heat stress mediates changes in fecal microbiome and functional pathways of laying hens. *Applied microbiology and biotechnology*, 103, 461-472. <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9465-8>

Köpek ve Kedilerde Yeni Gelişmeler: Probiyotikler

Yusuf Umut Batı¹

Mert Sezer²

Enes Akyüz³

Özet

İnsanlar gibi evcil hayvanların sağlığı ve refahı bağırsak mikrobiyotasına bağlıdır. Köpek ve kedilere uygun bakım ve dengeli beslenme sağlamak, onların sağlığını ve refahını korumak adına oldukça önemlidir. Ancak mikrobiyota farklılıkları patojenlere ve zararlı çevresel etkilere maruz kalmayı kolaylaştırabileceğinden, köpekleri, kedileri ve aynı zamanda sahiplerini patojenlerden korumak için yeni araçlar aramak ciddi anlamda önem taşımaktadır. Spesifik probiyotik türleri ve/veya bunların tanımlanmış kombinasyonları köpek ve kedilerin beslenmesinde, bakımında ve tedavilerinde faydalı olabilmektedir. Probiyotik takviyeleri, evcil hayvanlarda akut gastroenteritlerin önlenmesi ve tedavisinde başarılı olmuştur. Ayrıca çeşitli hastalıkların tedavilerinde vücuda anti bakteriyel ajanların kullanımı yapılmadan da iyileşme sağlanabileceği kanıtlanmıştır. Probiyotik uygulamalarına yönelik yeni zorluklar arasında obezitenin ve aşırı kilonun korunması, ürogenital sistem enfeksiyonları, *Helicobacter gastriti* ve paraziter enfeksiyonlar yer almaktadır. Son yıllarda yapılan yeni araştırmalarla probiyotikler, köpek ve kedilerin sağlığının korunmasında umut verici yeni araçlar arasına girmektedir.

-
- 1 Araş. Gör. Dr., Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, TR36100, Kars, Türkiye, umutbatı.ub@gmail.com, 0000-0001-7528-4376
 - 2 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, TR36100, Kars, Türkiye, mertsezer90@windowslive.com, 0000-0003-1691-7764
 - 3 Doç. Dr., Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, TR36100, Kars, Türkiye, enesakyuz_44@hotmail.com, 0000-0002-3288-2058

1. GİRİŞ

Probiyotik terimi ilk olarak 1965 yılında Lilly ve Stillwell tarafından antibiyotik terimine karşı olarak “bir mikroorganizma tarafından salgılanan ve başka bir mikroorganizmanın çoğalmasını uyarıcı maddeler” olarak kullanılmıştır (Kaur vd., 2002; Seferoğlu & Kirkan, 2022). Probiyotikler üzerine yapılan ilk çalışma Nobel ödüllü Rus biyolog Elie Metchnikoff tarafından yapılmıştır. Metchnikoff, fermente süt tüketimi ile uzun ömürlülük arasında bir ilişki kurmuş ve sütte laktik asit bakterilerinin varlığını kanıtlayarak probiyotiklerin varlığını bildirmiştir (Schrezenmeir & De Vrese, 2001; Seferoğlu & Kirkan, 2022).

Gastrointestinal sistem florasının bileşimi bireyler arasında ve aynı bireyde yaşam boyunca farklılık gösterir. Bu sistemin florası karmaşık bir simbiyoz içinde var olan hem yararlı hem de patojen bakterileri barındırır. Yaşlanma, stres, diyet, ilaçlar, iklim, hastalık ve yaşam tarzı gibi birçok faktör bu dengeyi bozarak ishal, mukozal enflamasyon veya başka hastalıklara yol açabilmektedir (Ayichew vd., 2017).

İdeal bir probiyotik, doğası gereği patojenik ve toksik olmayan, konakçı hayvan için faydalı, yüksek canlılığa sahip, depolamada stabil, bağırsak dokusunda hayatta kalabilme veya kolonize olabilme yeteneğinde ve endüstriyel bir alanda yetiştirilmeye uygun çeşitli potansiyel özelliklere sahip olmalıdır (Ayichew vd., 2017). Bunlara ek olarak, bir probiyotik mide asiditesine, pankreatik enzimlere ve safraya karşı dirençli olmakla birlikte bağırsak mukozal hücrelerine yapışma yeteneğine patojenik bakterilere karşı antimikrobiyal madde üretimi özellikleri gösterebilmelidir.

Probiyotiklerin seçiminde öncelikle sağlıklı hayvanların sindirim sistemi, çiçekler veya çürüyen meyveler gibi mikroorganizma kaynakları seçilmelidir. Daha sonra, üzerinde çalışılmak istenen mikroorganizmalar izole edilir ve seçici kültür ortamları aracılığıyla tanımlanır. Hedef tür patojenitesi, patojen inhibisyonu, konakçı durumlarına direnç gibi özellikler karşılaştırılarak in vivo değerlendirme için sadece hedef koloniler ile yeni bir kültür tasarlanır. Hedef türlerin kullanımında herhangi bir kısıtlama yoksa, konakçıya gerçek faydalarının olup olmadığını kontrol etmek için büyük ve küçük ölçekli in vivo takviye deneyleri yapılır (Boaventura vd., 2012). Probiyotiklerde kullanılan mikroorganizmalar arasında *Bacillus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* türleri ve *Escherichia coli*'den türetilenler bulunmaktadır (Kruis vd., 2004).

Mayalar ise; protein, B vitaminleri, eksojen enzimler ve iz element bakımından zengindir ve aynı zamanda yüksek derecede sindirilebilirliğe

sahiptir. Bununla birlikte, çok az maya türü ticari olarak kullanılmaktadır. Ekmek mayası olarak da bilinen *Saccharomyces cerevisiae*, en yaygın ticari maya türlerinden biridir (Vanbelle vd., 1990).

Tablo 1. Probiyotik ürünlerinde kullanılan bakteriler (Ayichew vd., 2017)

Lactobacillus	Bifidobacterium	Diğer laktik asit üreten bakteriler	Laktik asit üretmeyenler
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>Lactobacillus casei</i>	<i>Bifidobacterium animalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Lactobacillus crispatus</i>	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	<i>Sporolactobacillus</i>	<i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>Lactobacillus gallinarum</i>	<i>Bifidobacterium breve</i>	<i>Leuconostoc spp.</i>	
<i>Lactobacillus gasser</i>	<i>Bifidobacterium infantis</i>	<i>Mesenteroides spp.</i>	
<i>Lactobacillus johnsonii</i>	<i>Bifidobacterium lactis</i>	<i>Streptococcus thermophilus</i>	
<i>Lactobacillus paracasei</i>	<i>Bifidobacterium longum</i>	<i>Pediococcus acidilactici</i>	
<i>Lactobacillus plantarum</i>			
<i>Lactobacillus reuteri</i>			
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>			

2. Probiyotiklerin Hayvan Sağlığında Kullanımları

Günümüzde probiyotik katkı maddeleri özellikle hayvanlarda büyümeyi destekleyici maddeler arasında yer almakta ve etkinlikleri hayvanlarda hastalıklara karşı direnci artırdığı yönündeki çalışmalarla desteklenmektedir. Probiyotikler hayvanlarda vücut dengesinin bozulmasını önlemekte ve doğal sağlıklı mikrofloranın gelişimini arttırmaktadır (Asgari vd., 2016). Probiyotiklerin gastrointestinal sistemdeki enzim aktivitesini artırdığı ve konakçı tarafından yenen gıdanın sindirilebilirliğini iyileştirdiği de ortaya konmuştur. Manda buzağlarında yapılan bir çalışma, *Lactobacillus acidophilus* ilaveli yemin, kontrol grubuna kıyasla daha fazla kuru madde tüketimi, yemden yararlanma oranı ve besin maddelerinin görünür sindirilebilirliğini iyileştirebileceğini göstermiştir (Sharma vd., 2018). Köpek ve kediler

için yapılan çalışmalar incelendiğinde, gastrointestinal sistemlerinde insanlardan daha fazla mikroorganizma bulunduğu tespit edilmiştir. Köpek ve kedilerde tüm bağırsak bölümlerinde *Lactobacillus* türleri tespit edilirken, bu *Lactobacillus* türleri içerisinde insanlarda da bulunan türler olduğu bildirilmiştir (Grześkowiak vd., 2015).

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve aktivitesi, hayvanın sağlığı, büyümesi için önemli bir etkiye sahiptir. Avrupa Birliği, Kore ve Japonya'da hayvan büyümesini destekleyici olarak antibiyotiklerin yasaklanmasının ardından probiyotikler, bağırsak sağlığının ve homeostazın desteklenmesi de dahil olmak üzere çeşitli faydalı etkiler sundukları için ciddi bir kullanım alanı bulmuştur (Hou vd., 2015). Yıllar boyunca, çiftlik hayvanlarında farklı şekillerde kullanılmış probiyotikler, ilk kez 1960'larda *Lactobacillus* suşları kullanılarak domuzların büyüme performansını arttırdığı çalışmayla popülerite kazanmıştır (Agazzi, 2015). Tek mideli hayvanlarda en sık kullanılan probiyotikler, sekum ve kolonu hedef alan mayalar (*Saccharomyces boulardii* ve *Saccharomyces cerevisiae*) ve bakterilerdir (*Lactobacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Pediococcus spp.*, *Bacillus spp.*). Tek mideli hayvanlarda probiyotiklerin en yaygın faydaları vücut ağırlığının artması, ishal riskinin azalması, yem verimliliğinin ve diyet sindirilebilirliğinin iyileştirilmesidir (Agazzi, 2015). Ayrıca, probiyotiklerin yaşamlarının ilk dönemlerinde domuz yavrularına destekleyici bakım sağlamada önemli bir rol oynadığı, *Enterococcus faecium* ve *Bacillus subtilis* gibi probiyotiklerin ise kanatlı hayvanların dışkılarındaki amonyak konsantrasyonunu azaltabildiği belirlenmiştir (Dhama vd., 2008). Potansiyel probiyotik olarak değerlendirilebilecek çok sayıda mikroorganizma vardır, ancak sadece sınırlı sayıda mikroorganizma gerekli kriterleri karşılayıcı gibi görünmektedir. Hayvan bağırsağı ve dışkısından gastrointestinal sistem mikrobiyotasını tanımlamak ve tespit etmek için biyokimyasal, mikrobiyolojik, immünolojik ve moleküler biyolojik özelliklere dayanan çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Bunlar arasında, yüksek verimli dizileme tekniklerinin yaygınlaşması, kültürlenemeyen bakterilerin bolluğunu ortaya çıkararak kümes hayvanlarının ve diğer tek mideli hayvanların bağırsak mikrobiyotasının kapsamlı bir şekilde karakterize edilmesini sağlamıştır (Danzeisen vd., 2011; Kim vd., 2011). Bağırsak mikrobiyotasının ve üyelerinin genomik işlevlerinin, yani mikrobiyomun tam olarak anlaşılması, hedeflenen probiyotik suşların ve etkili mikrobiyota modülasyonu için yeni veya iyileştirilmiş tekniklerin geliştirilmesini sağlamıştır (Chambers & Gong, 2011; Choi vd., 2015). Broiler ve domuz bağırsak mikrobiyotası üzerine yapılan yeni nesil dizileme çalışmaları, yaşa bağlı bakteriyel çeşitliliğe ışık tutarak hayvan sağlığını iyileştirmek için bağırsak modülasyonunun önemini ortaya koymaktadır (Kim vd., 2011; Mohd Shaufi vd., 2015). Diğer tek

mideli hayvanlarla karşılaştırıldığında, at bağırsak mikrobiyotasını kültürden bağımsız yöntemler kullanarak karakterize eden sınırlı sayıda çalışma vardır (Hastie vd., 2008; Shepherd vd., 2012; Yamano vd., 2008).

2.1. Bağırsak Mikrobiyomu Homeostais ve Disbiosis

Sağlıklı bir bireyin mikrobiyotası, tipik olarak konakçı ile ilişkili mikrobiyal taksonlardan oluşur. Yerleşik sağlıklı bir mikrobiyal popülasyon, nötrden faydalıya ve esansiyele kadar değişen destekleyici fizyolojik işlevlere sahip kommensal mikropları temsil eder. ‘Mikrobiyom’ bu mikropların ve genlerinin katalogundan oluşur. Fizyolojik işlevler, muhtemelen en fazla insanlarda incelenmiş olsa da prensipte çoğu hayvan için de geçerli besin sindirimine ve bağışıklık sisteminin korunmasına katkıda bulunmayı, enerji metabolizmasında ve konağın neredeyse tüm fizyolojik işlevlerinde önemli bir rol oynamayı içerir (Turnbaugh vd., 2009; Qin vd., 2010; Clarke vd., 2014). Doğum sırasında ve hemen sonrasında başlayan mikrobiyal kolonizasyon hızı, yetişkinlikte dengeli veya istikrarlı bir duruma ulaşana kadar aynı hızda ilerleyememektedir. Sağlıklı bir yetişkinin mikrobiyomu, değişen yaşam tarzı ve diyet, stres, fiziksel aktivite, seyahat, mevsimsel değişiklikler, hormonal döngüler ve hatta bazı rahatsızlıklar gibi çeşitli faktörler ve uyanlarla karşı karşıya kalsa bile stabilitesiyle karakterize edilir. Bu durum, olgun mikrobiyomun bağırsak homeostazında ve dolayısıyla iyi olma halinin sürdürülmesinde oynadığı önemli rolün altını çizmektedir. Mikrobiyal popülasyondaki dengenin bozulması disbiyotik koşullara yol açabilir ve dolayısıyla konakçının sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Sağlıklı bir mikrobiyal ekosistemin niteliksel ve niceliksel olarak net bir tanımı yapılmamıştır, ancak bazı önemli mikrobiyal gruplar, sağlık ve hastalığındaki rolleri nedeniyle bağırsak mikrobiyal popülasyonundaki zararlı değişikliklerin ‘göstergeleri’ olarak hizmet edebilmektedir (Clarke vd., 2014; D’Argenio & Salvatore, 2015; Ohland & Jobin, 2015).

2.1.1. Homeostasis

Memeli gastrointestinal sistemi, çeşitli ve çok sayıda mikrobiyal toplulukların yaşadığı karmaşık ve dinamik bir sistemdir. Bağırsak mikrobiyotası genel olarak bakterilerden oluşmakla birlikte protozoa, arkea, ökaryotlar, mantarlar ve virüsleri de içermektedir (Gordon, 2012). Mikropların bağırsak ortamından faydalanarak, vücut fizyolojik süreçlerini düzenleyerek, sıcaklık ve nem dengesini sağlayarak ve mevcut besinleri istikrarlı bir şekilde temin ederek, konakçı organizma ile karşılıklı fayda sağlayan simbiyotik bir ilişki mevcuttur. Bağırsak mikrobiyotası, sindirilemeyen besinlerin sindirimi ve emilimi, temel vitaminlerin sentezi,

ksenobiyotik bileşiklerin detoksifikasyonu, patojen mikroorganizmalara karşı koruma ve bağışıklık sisteminin gelişimi ve olgunlaşmasına katkı sağlamak gibi çeşitli şekillerde konakçı sağlığı için faydalı ve hatta gereklidir (Walter vd., 2011). Bağırsak homeostazının dış ve iç kaynaklı rahatsızlıklara karşı direnç ve dayanıklılık durumu olduğu bildirilmiştir. Bağırsak homeostazının istikrarlı durumu, sağlıklı bir kommensal mikrobiyota tarafından garanti edilir (Wang & Roy, 2017). İstikrar, patojenlerin ortadan kaldırıldığı ve aynı zamanda yerli mikrobiyomun 'tolere edildiği' çeşitli mekanizmaların entegrasyonu ile desteklenir ve sürdürülür. Simbiyotik bir ilişkiye dayanan konak-mikroorganizma ve bakteri-bakteri iletişimi, bağırsak dokusu homeostazını ve organizmanın sağlığını korumak için gereklidir (Sommer & Bäckhed, 2013). Konak türleri, besinler için rekabet ve konak hücrelerine zarar vermeden bazı patojenik suşların büyümesini kontrol eden bakteriyosinler, mikrosinler ve kolisinler gibi antimikrobiyal bileşenlerin ekspresyonu yoluyla mikrobiyal gruplar arasındaki çeşitliliği koruyarak bağırsak dokusu homeostazını sürdürür (Ohland & Jobin, 2015). Öte yandan, gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmalarla temas, bağışıklık sisteminin gelişimini ve olgunlaşmasını etkiler. Bu şekilde, bağışıklık sistemi zararlı olmayan mikropları tanır, tolere eder, patojenlere ve fırsatçı organizmalara yanıt verir. Konakçı ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki homeostatik etkileşimleri sürdürmek ve düzensiz iltihaplanmayı önlemek için normal bağırsak mikrobiyotasının toleransı hayati önem taşımaktadır (Mann vd., 2013).

2.1.2. Disbiosis

Bağırsak mikrobiyotasındaki çeşitlilik, yapı veya işlevin değişmesi veya değiştirilmesi yoluyla bağırsak homeostazının bozulması, mikrobiyal disbiyoz olarak adlandırılır ve aynı zamanda bir dengesizlik durumunu ifade eder (Wang & Roy, 2017). Mikrobiyota arasındaki denge eksikliği, daha az bulunan faydalı türleri etkileyerek konakta patolojik durumlara yol açabilir (Montalban-Arques vd., 2015). Mikrobiyal dengesizlik, insanlarda obezite, diyabet, otoimmün hastalıklar, nörolojik bozukluklar, alerjiler, enflamatuvar ve bulaşıcı hastalıklar gibi hastalıklara yatkınlıkla ilişkilendirilmiştir (Wang & Roy, 2017). Çok sayıda çevresel stres faktörü, çiftlik hayvanlarının, özellikle de yenidoğan ve süttten kesilmiş hayvanların durumunu ve refahını etkileyebilir. Fizyolojik stres koşulları arasında besleme uygulamaları, çiftlik yönetimi ve diyet gereksinimleri yer almakta ve patojenik bakterilerin istilasına neden olarak bağırsak mikrobiyal popülasyonunun dengesini bozabilmektedir (Yang vd., 2015; Yeo vd., 2016). Bağırsak mikrobiyotasının disbiyozisi, çeşitli hastalıklar ve enflamatuvar durumlarla ve bunun sonucunda genç

hayvanlarda büyüme geriliği ile ilişkili olabilir (Chaucheyras-Durand & Durand, 2010; Yeo vd., 2016). Diyet, omurgalılarda ve omurgasızlarda bağırsak mikrobiyotasının bileşiminde ve göreceli gen içeriğinde varyasyona neden olan ana faktörlerden biridir (Montalban-Arques vd., 2015). Enfeksiyon hastalıklarının kontrolü için uygulanan antibiyotik tedavisi, bağırsak mikrobiyota topluluğunda dengesizliğe neden olur çünkü sadece patojenler yok edilmez, aynı zamanda kommensal ve faydalı mikropları da öldürebilir veya azaltabilir. Kommensal mikrobiyal zenginlikteki kayıplar, kompleks besinlerin metabolizmasını ve emilimini azaltır ve temel vitaminlerin üretimini düşürür, böylece konakçıda patolojik bozuklukların gelişmesini tetikler (McFarland, 2014). Konak genetiği eksikliği, konak-mikrobiyal iletişimi ve bağırsak mikrobiyotasına karşı toleransı kesintiye uğratarak disbiyoz ve patolojik durumlara yol açar. Pro-inflamatuar araçların aşırı üretimi veya düzenleyici bağışıklık proteinlerindeki mutasyonlar bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu etkiler ve kronik inflamasyon ve metabolik disfonksiyona neden olabilir (Sommer & Bäckhed, 2013).

2.1.1. Köpek ve Kedilerin Mikrobiomu

Anatomik ve fizyolojik farklılıklar nedeniyle, her bağırsak bölümü benzersiz bir mikrobiyal ekosistem barındırır (Suchodolski vd., 2005). Mikroorganizmalar özelleşmiş nişlerde ikamet eder ve konak besinlerini kullanarak ve karşılığında konak alımı için metabolitler sağlayarak özelleşmiş işlevler sunar. Her hayvan benzersiz ve kendine özgü bir mikrobiyal profil barındırır (Ritchie vd., 2010; Suchodolski vd., 2004). Memelilerin çoğu benzer bakteri filumlarını, takımlarını ve cinslerini paylaşırken, en büyük farklılıklar tür ve suş düzeyinde ortaya çıkar. Örneğin, kedi dışı mikrobiyotası üzerine yapılan bir çalışma, örneklerin %84'ünün *Bifidobacterium* spp. barındırdığını göstermiştir; ancak, her bir kedinin kendine özgü bir *Bifidobacterium* spp. türü modeline sahip olduğu görülmektedir (Ritchie vd., 2010). Mide 10^4 ila 10^5 cfu/g arasında bakteri barındırmaktadır (Kil & Swanson, 2011). Duodenum ve jejunumdaki bakteri sayısı tipik olarak düşüktür, ancak bazı köpek ve kedilerde 10^9 cfu/mL'ye kadar ulaşabildiği bildirilmektedir (Johnston, 1999). İleum daha çeşitli bir mikrobiyota ve 10^7 cfu/mL civarında bakteri sayısı ile daha yüksek konsantrasyonda bakteri bulundurmaktadır. Kolondaki bakteri sayısı 10^9 ila 10^{11} cfu/g arasında değişmektedir (Mentula vd., 2005; Suchodolski, 2011). Kültür teknikleri kullanılarak, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* spp. ve *Enterobacteriaceae*, köpek ve kedi bağırsağından tanımlanan baskın bakteri gruplarındandır. Daha sonra, moleküler araçların gelişmesiyle birlikte, köpek ve kedi bağırsağındaki filogenetik çeşitlilik hakkındaki literatür

gelişmeleri büyük ölçüde artmıştır. Son çalışmaların köpek ve kedi bağırsak sisteminde yüzlerce bakteriyel filotip ortaya çıkarttığı bildirilmektedir (Kil & Swanson, 2011; Suchodolski vd., 2008). *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* ve *Actinobacteria* filumları köpek ve kedilerdeki tüm bağırsak mikrobiyotasının %99'undan fazlasını oluşturmaktadır. Geri kalan bakteri grupları *Spirochaetes*, *Tenericutes*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria* ve *Chloroflexi* filumları ve birkaç sınıflandırılmamış bakteri soyu tarafından temsil edilmektedir. Genel olarak fakültatif anaerobik bakteriler ince bağırsakta daha bol miktarda bulunurken, kalın bağırsakta anaerobikler daha baskındır. Midede ise mukozaya yapışan *Helicobacter* türleri baskındır, bunu *Lactobacillus*, *Streptococcus* ve *Clostridium* türleri takip etmektedir. Köpeklerde 10 kedilerde ise 11 farklı bakteri filumu proksimal ince bağırsaklarda tespit edilmiştir (Suchodolski, 2011).

Firmicutes, filogenetik olarak farklı birkaç *Clostridium* kümesini içeren heterojen bir bakteri filumudur. Bu kümeler farklı bağırsak kanallarında bolluk bakımından farklılık gösterir. XIVA ve IV kümeleri birçok önemli kısa zincirli yağ asidi üreten bakteriyi (örn. *Ruminococcus spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Dorea spp.* ve *Turicibacter spp.*) kapsar ve ileumla kolonda baskındır. Küme XI ve Küme I (*Clostridium perfringens* grubu) köpek ve kedilerin ince ve kalın bağırsaklarında en çok bulunan ikinci gruptur (Ritchie vd., 2009; Suchodolski vd., 2008). Yağ asidi, laktat, amonyak ve diğer son ürünler de dahil olmak üzere köpek ve kedi bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolik ürünler çeşitli çalışmalarda tanımlanmıştır (Sparkes vd., 1998; Sunvold vd., 1995). Bağırsak mikroplarının yağ asitlerini fermente etme kabiliyetinin gastrointestinal sistem sağlığı üzerinde olumlu etkileri vardır. Asetat, propiyonat ve bütirat, köpek ve kedi dışkısında sırasıyla; %60, %25 ve %10 oranında ve en bol bulunan yağ asitleridir (Barry vd., 2010; Sunvold vd., 1995). Yağ asitlerinin minör bileşenleri, protein yıkımı sırasında üretilen izobütirik asit, bütirik asit ve izovalerik asit gibi dallı zincirli yağ asitleridir (Barry vd., 2010).

Aynı türden hayvanlar arasında mikrobiyota kompozisyonunda belirgin farklılıklar gözlemlenmiş olsa da metabolik son ürünler oldukça benzerdir. İnsan mikrobiyotası için sindirim sistemi kanalında işlevsel bir fazlalık olduğu zaten öne sürülmüştür. Topluluğun birkaç üyesi benzer işlevleri yerine getirebilir ve bir mikrobiyal grup müdahaleler nedeniyle (örneğin antibiyotik tedavisi) yer değiştirirse, topluluğun diğer üyeleri istikrarlı bir ekosistem işlevselliğini koruyabilir (Suchodolski vd., 2009). Küçük örtüşmelere rağmen, çeşitli bakteri gruplarının gözlemlenen bolluğu çalışmalar arasında farklılık arz etmektedir. Örneğin, dışkı örneklerindeki Firmicutes yüzdeleri, elde edilen dizilerin %25 ila 95'i arasında değişmektedir (Handl vd., 2011;

Ritchie vd., 2010; Swanson vd., 2011). Bu farklılıkların değişik çalışmalarda DNA ekstraksiyon yöntemleri ve PCR protokollerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olması muhtemeldir. Örneğin, 16S rRNA gen yaklaşımları, evrensel primer kullanarak bağırsak örneklerindeki Aktinobakteri miktarını rutin olarak düşük tahmin etmektedir. *Bifidobacterium* spp. (Actinobacteria filumu) için türe özgü primer veya problemlerin kullanılması genellikle köpek ve kedilerin çoğunun bağırsak kanalında bir bifidobakteriyel popülasyonun varlığını doğrulamaktadır (Handl vd., 2011; Ritchie vd., 2010). Büyük bir paralel 16S rRNA dizilimi sayesinde, gözlemlenen *Bifidobacterium* türlerinde bireysel köpekler arasında yüksek bir değişkenlik kaydedilmiştir. Handl vd., (2011), dışkı örnekleri üzerinde yaptıkları pyrosequencing analizinde, en yaygın olanları *B. subtilis* ve *B. bifidum* olmak üzere sekiz farklı bifidobakteriyel tür tespit etmiştir. Kedilerle ilgili olarak, Ritchie vd. (2010) gruba özgü primerler kullanarak kedi bifidobakteri popülasyonunu incelemek için 16S rDNA kütüphaneleri kullanmış ve en yaygın filotipin *B. subtilis* 16S rDNA sekansı ile %98 benzerlik gösterdiğini ve 12 kediden 10'unda görüldüğünü bildirmiştir. Lactobacillales takımının üyeleri (örn. *Lactobacillus* spp., *Pediococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Lactococcus* spp.) köpeklerin duodenum, jejunum ve kolonunda oldukça yaygın görünürken (Handl vd., 2011), kedilerin proksimal ince bağırsağında daha yüksek miktarda tespit edilirken, kolondaki oranları azalmaktadır (Ritchie vd., 2009).

2.1.2. Köpek ve Kedilerde Gastrointestinal Bozukluklarda Mikrobiotanın Değerlendirilmesi

Kommensal ve patojenik mikroplar arasında ayırım yapmak genellikle zordur. Birçok mikrop hastalıkla ilişkili olsa da bir mikrobun hastalığa katkıda bulunan bir etken mi yoksa hastalıklı bir ortamın koşullarından yararlanan bir etken mi olduğu belirlenmelidir. Köpek ve kedi gastrointestinal sistemi ile ilgili bazı potansiyel patojen bakteriler Tablo 2'de listelenmiştir. Ancak bu mikropların birçoğunun sağlıklı köpek ve kedilerde de mevcut olduğu unutulmamalıdır. Dolayısıyla, mikrobiyal denge veya aktivite ya da her ikisi birden herhangi bir patojenik mikrobun varlığından daha önemli görülmektedir (Kil & Swanson, 2011).

Tablo 2. Köpek ve kedi gastrointestinal sistemi ile ilgili potansiyel patojen bakteriler (Zoumpopoulou vd., 2018)

Patojenik Bakteri
<i>Anaerobiospirillum spp.</i>
<i>Bacillus cereus</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Campylobacter coli</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Escherichia coli</i> (Enteropathogenic)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Salmonella spp.</i>
<i>Yersinia spp.</i>

Köpeklerde ince bağırsak disbiyozunda veya antibiyotiğe duyarlı ishalde, ince bağırsak mikrobiyotasındaki varyasyonların bağırsak geçirgenliği ve sindirim fonksiyonunda potansiyel değişikliklere yol açabileceği öne sürülmüştür. Hem insanlarda hem de evcil hayvanlarda inflamatuvar bağırsak hastalığının (İBH) gelişimine yönelik mevcut teoriler, çevresel faktörlerin, bağırsak mikrobiyotasının ve konağın genetik duyarlılığının bir kombinasyonunu önermektedir. Bununla birlikte, mikropların İBH'nin patogeneğinde temel bir rol oynadığına dair giderek artan kanıtlar vardır (Suchodolski, 2011). Mikrobiyal değişiklikler ile inflamasyon arasındaki neden-sonuç ilişkisi tam olarak anlaşılammıştır. Bağırsaklarda enflamasyonun Gram-negatif bakterilere özellikle Proteobakterilere karşı bir disbiyozu neden olduğundan şüphelenilmektedir. Bazı kommensal bakteri gruplarının tükenmesi, bağırsak mikrobiyomunun anormal bir bağırsak bağışıklık tepkisini aşağı regüle etme kapasitesinin azalmasına neden olarak, bağırsakta bir bozulmaya yol açabilir. (Sokol vd., 2008). *Campylobacter jejuni* ve *Salmonella spp.* gibi bazı patojenik bakteriler, vücuttaki yerleşik mikropların direncini azaltarak konakçıdaki mevcut hücrel ve humoral bağışıklığı da azaltırlar. Bununla birlikte mevcut floranın kolonizasyon yeteneklerini de kısıtlarlar. Bu bağlamda araştırmacılar, mukozal bariyeri güçlendirmek ve bağışıklık tepkisini arttırmak için probiyotik tedavinin faydalı olduğunu öne sürmektedirler (Stecher & Hardt, 2008).

Köpek ve kedilerde gerçekleştirilen son moleküler çalışmalar, sağlıklı hayvanlar ile İBH hastaları arasındaki bağırsak mikrobiyotasındaki farklılıkların altını çizmektedir. Örneğin, idiyopatik gelişen ve İBH görülen köpek ve kedilerde, kontrollere kıyasla *Enterobacteriaceae*'ler açısından önemli ölçüde artış bildirilmiştir (Janeczko vd., 2008). Başka bir çalışmada İBH görülen köpeklerin duodenumunda Proteobakterilerde özellikle

Pseudomonas spp.'de bir artış olduğu ortaya konmuştur (Suchodolski vd., 2010). İBH'li köpeklerde *Bacteroidales* ve *Clostridiales* (örn. *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium spp.*) oranlarında bir azalma gözlenmiştir. Clostridium kümeleri XIVa ve IV, tüm Clostridiales'lerin yaklaşık %60'ını oluşturur ve *Ruminococcus spp.*, *Faecalibacterium spp.*, *Dorea spp.* ve *Turricibacter spp.* gibi birçok önemli kısa zincirli yağ asidi üreten bakterileri kapsar. (Suchodolski, 2011).

Kronik enteropatisi olan kedilerin kalın bağırsaklarında da bileşimsel değişiklikler kaydedilmiştir. FISH analizi, sağlıklı kedilerde, *Bifidobacterium spp.* ve *Bacteroides spp.* mikroskopik sayılarının daha yüksek olduğunu, İBH'li kedilerde ise toksik sülfidlerin potansiyel üreticileri olan *Desulfovibrio spp.* mikroskopik sayılarının daha yüksek olduğunu yapılan çalışma ile ortaya koymuştur (Inness vd., 2007).

Mikrobiyota bileşimindeki bir değişiklikte birlikte, çalışmalar köpek ve kedi İBH'lerinin, kronik enteropatili hayvanlarda farklı sitokin ekspresyon seviyeleri ve Toll benzeri reseptör (TBR) regülasyonunu gösterdiği gibi, muhtemelen bir bağışıklık düzensizliği ile ilişkili olduğuna da işaret etmektedir (Nguyen Van vd., 2006; Janeczko vd., 2008; Luckschander vd., 2010). TBR'ler doğuştan gelen bağışıklık sisteminin önemli üyeleridir. Hücre yüzeylerinde bulunurlar, mikropla ilişkili moleküler modelleri tanırlar ve bağışıklık tepkilerini aktive ederler. TBR'lerin İBH'li çeşitli köpek ırklarında düzensiz olduğu bildirilmiştir (Burgener vd., 2008; Allenspach, 2011). Boxer köpeklerinde gözlenen granülomatöz kolit insanlarda gözlenen crohn hastalığının bir türüdür ve yapılan çalışmalarda *Escherichia coli*'nin varlığıyla ilişkilendirilmiştir (Simpson vd., 2006).

3. Köpeklerde Probiyotiklerin Kullanımı

Probiyotik uygulaması genellikle köpeklerde mikrobiyota modülasyonu yoluyla enterik hastalıkların önlenmesi ve tedavisine odaklanır; ancak gastrointestinal rahatsızlıkları olan hayvanlar üzerinde yapılan in vivo çalışmalar sınırlıdır. (Biagi vd., 2007; McCoy & Gilliland, 2007; O'Mahony vd., 2009). Weese ve Anderson (2002), insan tüketimi için popüler bir probiyotik olan LGG ile yetişkin köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada, bazı köpeklerin dışkısında nispeten yüksek düzeyde probiyotik bakteri olduğunu, aynı dozda uygulanan diğer hayvanlarda ise LGG'nin nadiren tespit edildiğini veya hiç tespit edilmediğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, yetişkin köpeklerin gastrointestinal mikrobiyotasındaki bileşimsel farklılıkların elde edilen sonuçlarda rol oynamış olabileceğini belirtmişlerdir. Yüksek ve önceden var olan laktik asit bakteri popülasyonuna sahip köpekler, "yabancı"

laktobasillerle kolonizasyona karşı daha dirençli olabilir. Bakteri türleri, belirli çevresel veya besinsel nişlerin istikrarlı bir şekilde işgal edilmesi veya spesifik antibakteriyel ürünlerin üretilmesi yoluyla benzer organizmaların kolonizasyonunu sınırlandırabileceğini bildirilmektedir. LGG'nin köpeklerdeki kalıcılığı, insanlarda bildirilenden daha kısa süre olduğu ortaya konmuştur. Sonuç olarak, yapılan çalışma LGG'nin köpeklerde güvenli bir şekilde uygulanabileceğini ve gastrointestinal geçişte hayatta kalabileceğini göstermiştir (Weese & Anderson, 2002).

Enterococcus faecium SF68® önemli enteropatojenlere karşı inhibitör etkileri olan bir laktik asit bakterisidir (LAB). Bu nedenle, insanlarda olduğugibi, evcil hayvanlar için de ishal önleyici bir ajan olarak yararlı olabilmektedir. Benyacoub vd. (2003) yavru köpeklerde SF68®'in olası bir bağışıklık uyarımını değerlendirmek için bir in vivo çalışma gerçekleştirmişlerdir. *E. faecium* takviyesinin, dışkı IgA konsantrasyonlarını ve köpek distemper viral hastalığı için aşya özgü IgG ve IgA'yı artırmayı başardığı belirlenmiştir. SF68® ile yapılan bir başka kısa süreli tedavide, doğal yollarla edinilmiş giardiosisli köpeklerde giardial kist dökülmesini veya antijen içeriğini etkilememekle birlikte doğuştan gelen veya adaptif bağışıklık tepkilerini değiştirmemiştir (Simpson vd., 2009). Enterokok suşları arasında virülans özelliklerinin görülme sıklığı ve birçok antibiyotiğe karşı dirençleri nedeniyle enterokokların probiyotik olarak kullanımına ilişkin güvenlik endişeleri bildirilmiştir (Franz vd., 2011). In vitro bir çalışmada bazı enterokok suşlarının *C. jejuni*'nin köpek mucusuna yapışmasını önemli ölçüde artırma yeteneği kanıtlanmış ve bu durumdaki köpekleri potansiyel bir taşıyıcı ve muhtemel insan enfeksiyonları için bir kaynak haline getirmiştir. Bununla birlikte, çalışma köpek kökenli LAB suşlarının *C. perfringens*'in yapışmasını önemli ölçüde azalttığını ve bu sonucun yabancı suşlara kıyasla konakçı kaynaklı suşların önemini vurguladığını bildirmiştir (Rinkinen vd., 2003). Sağlıklı köpeklerin dışkılarından izole edilen ve karakterize edilen varsayılan probiyotik *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşları Tablo 3'te listelenmiştir.

Tablo 3. Köpek dışkılarından izole edilen probiyotik türleri (Zoumpopoulou vd., 2018).

Probiyotik Türleri
<i>Lactobacillus fermentum</i>
<i>Lactobacillus salivarius</i>
<i>Lactobacillus rhammosus</i>
<i>Lactobacillus animalis</i>
<i>Lactobacillus mucosae</i>
<i>Lactobacillus murinus/ruminis</i>
<i>Lactobacillus acidophilus</i>
<i>Bifidobacterium pseudolongum</i>
<i>Bifidobacterium animalis</i>

İzole edilen suşlar genellikle düşük pH'da, safra tuzlarında ve dondurularak kurutmada dirençlerini test etmek ve çok çeşitli bağırsak patojenlerine karşı antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmek için in vitro olarak karakterize edilir. Bunlar bir probiyotik türü için temel özelliklerdir. Mevcut çalışmalar arasında karşılaştırma yapmak zordur çünkü hayvan deneyleri genellikle hayvan sayısı, uygulama yöntemleri, dozlar ve izlenen parametreler açısından farklılık gösterir. Uygulanan probiyotik suşlarının köpeklerin gastrointestinal kanalında kalıcılığı veya kolonizasyonu ile ilgili in vivo testler, suşların genellikle bağırsakta kalıcı olarak kolonileşmediğini ortaya çıkarmıştır (Manninen vd., 2006; O'Mahony vd., 2009). Sağlıklı köpeklerde uygulamanın durdurulmasından 6 ay sonra bile köpek gastrointestinal sisteminde *L. fermentum* AD1 suşuna rastlanması nadir de olsa izole edilmiş ve iyi bir kalıcılık örneği olduğu belirlenmiştir (Strompfová vd., 2006).

Çoğu bağırsak mikrobiyomu, bağırsak patojenlerine karşı iyi bir inhibe edici etki gösterir. Yapılan çalışmalarda in vitro test sonuçları, *L. animalis* LA4 ve *L. pentosus* suşunun *C. perfringens*'e karşı pozitif sonuçlar verdiğini göstermektedir (Rinkinen vd., 2003; Biagi vd., 2007). Ayrıca, *L. reuteri* suşunun, ilişkili kültürlerde *S. enterica serovar Typhimurium*'a karşı daha etkili yanıt oluşturduğu bildirilmektedir (McCoy & Gilliland, 2007). Farelerde yapılan bir çalışmada köpek suşu olan *Bifidobacterium animalis* AHC7, *S. Typhimurium*'un karaciğer ve dalağa geçişini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada, *B. animalis* AHC7 ile beslenen hayvanlarda *C. difficile* sayısında bir azalma gözlenmiştir. *C. difficile*'in köpek bağırsaklarından uzaklaştırılması, sadece köpeklerin gastrointestinal sağlığını iyileştirmekle kalmamakla birlikte insanların sahipleriyle olan etkileşimlerinden kaynaklanan enfeksiyon riskini azaltmaya da yardımcı olabileceği tespit edilmiştir (O'Mahony vd., 2009).

Probiyotik takviyesi yoluyla hayvan mikrobiyota modülasyonu ile ilgili olarak, sınırlı çalışmalar mevcuttur. Yapılan *in vitro* çalışmalar sağlıklı hayvanlar üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalarla kısmen doğrulanmaktadır. Yapılan *in vivo* bir çalışmada *L. animalis* LA4' ün *C. perfringens*, fekal koliform ve enterokokların sayıları üzerine önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmektedir. Yazarlar, bu çalışmada kullanılan hayvan sayısının az olmasının ve yüksek bireysel değişkenliğin sonuçları etkilemiş olabileceğini düşünmektedir (Biagi vd., 2007). Yapılan başka bir çalışmada diyetlerine *L. fermentum* AD1 ilavesi yapılan köpeklerin sindirim sistemindeki laktik asit bakterilerinin sayısını, serum total protein ve total lipid seviyelerini önemli ölçüde artırırken köpeklerin kan dolaşımındaki glukoz konsantrasyonunu azalttığı bildirilmiştir (Strompfová vd., 2006). İki klinik çalışma örneği, probiyotiklerin köpek bağırsak rahatsızlıkları için olası kullanımını kanıtlamıştır. Yapılan bir çalışmada, akut gastroenteritli köpeklerde *Lactobacillus acidophilus* ve *Pediococcus acidilactici*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus licheniformis* ve *Lactobacillus farciminis* suşlarından oluşan bir probiyotik kombinasyonu diyetle ilave edilmiş ve ishalili köpeklerin iyileşme süresinin kıaldığı belirlenmiştir (Herstad vd., 2010). Bir başka çalışmada, gıda kaynaklı ishali olan köpeklerde probiyotik takviyesinin bağırsak sitokin modelleri ve mikrobiyota üzerinde yararlı etkileri olup olmadığı değerlendirilmiştir. Probiyotik kombinasyonu üç farklı liyofilize *Lactobacillus türünden* (iki *L. acidophilus* ve bir *L. johnsonii*) oluşmuştur. Köpek inflamatuvar bağırsak hastalığı aktivite indeksini belirleyen ve içeriğinde genel durum, iştah, dışkı kıvamı, dışkılama sıklığı ve kusmayı içeren bir skorlama sistemi oluşturulmuştur. Probiyotik tedavisinden sonra tüm köpeklerde skorların olumlu yönde artış gösterdiği bildirilmiştir. Çalışma sonuçlarından bir diğeri ise mikrobiyota ve sitokin modülasyonu ile ilgili sadece hafif etkilerin var olduğu ortaya konmuştur (Sauter vd., 2006).

Köpektan türetilen bir probiyotik olan *Bifidobacterium animalis* AHC7 2 x 10¹⁰ CFU/gün dozda diyetle ilave edilmiş ve probiyotik desteği sağlanan köpeklerde, normal mama ile beslenen köpeklere kıyasla akut ishal probleminin daha hızlı çözüldüğü bildirilmiştir (Kelley vd., 2009). Köpek sütünden izole edilen iki suş olan *Lactobacillus rhamnosus* MP01 ve *L. plantarum* MP02'nin uygulanmasıyla, köpek dışkıdaki *Faecalibacterium*'u azaldığı bildirilmiştir (Fernández vd., 2019). Köpeklere 5 x 10⁹ CFU/gün dozda *L. murinus* LbP2 takviyesinin, kontrol grubundaki hayvanlara kıyasla dışkı çıkışını, dışkı kıvamını, köpeğin zihinsel durumunu ve iştahını olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir (Delucchi vd., 2017). Köpek kökenli probiyotik olan *L. johnsonii* CPN23 suşunun 2,3 x 10⁸ CFU/gün dozda toplam 15 yetişkin dişi köpeğe verilmesiyle köpeklerin kontrol grubundakilere kıyasla dışkılarında

lif sindirilebilirliği ve kısa zincirli yağ asitlerinin konsantrasyonlarında artış ve dışkıda amonyak konsantrasyonlarında azalma görülmüştür (Kumar vd., 2017). Köpek kaynaklı probiyotik olan *L. fermentum* CCM 7421 suşunu günde 10^7 - 10^9 CFU düzeyinde tüketen köpeklerde laktik asit bakterisi popülasyonunda artış, *Clostridia* popülasyonunda azalış belirlenirken bazı gram-negatif bakteri cinslerine rastlandığı bildirilmiştir. Ek olarak, probiyotik tüketen köpeklerin kan örneklerinde total protein, kolesterol ve alanin transaminaz seviyelerinde iyileşme görülmüştür (Strompfová vd., 2017). Probiyotik potansiyeli araştırılan *L. fermentum* AD1 suşunun 10^9 CFU/mL düzeyinde ilavesinin total lipid ve total protein düzeyini önemli ölçüde artırdığı ve glukoz konsantrasyonunu önemli ölçüde azalttı ortaya konmuştur (Marciňáková vd., 2006).

B. animalis B/12 ile $1,04 \times 10^9$ CFU/mL dozunda diyetlerine ilave edilen köpeklerde trigliseritin önemli ölçüde azaldığı, albümin konsantrasyonunun arttığı ayrıca asetoasetik ve valerik asit konsantrasyonlarının yükseldiği bildirilmiştir (Strompfová vd., 2014). Yetişkin dişi köpeklerin diyetlerine 10^8 CFU/mL dozunda *L. johnsonii* CPN23'ün eklenmesi sonucu, plazma glukoz ve kolesterol düzeylerinde düşüş ve yüksek yoğunluklu lipoprotein ve düşük yoğunluklu lipoprotein oranlarında artış bildirilmiştir (Kumar vd., 2016). *Enterococcus faecium* DSM 32820'nin diyete eklenmesi sonucunda köpeklerin dışkılarının optimal kıvamda olduğu, fagositik aktivitenin ve lökositlerin metabolik aktivitesinin önemli düzeyde artırdığı, serum glukoz konsantrasyonlarının düştüğü bildirilmiştir (Strompfová vd., 2019). 5×10^9 CFU/kg dozda *L. acidophilus* D2/CSL alan sağlıklı köpekler, kontrol grubuna göre daha yüksek vücut kondisyon skorları gösterdiği ve probiyotik ilavesinin dışkı kıvamları üzerine olumlu bir etkisi olduğu bildirilmiştir (Marelli vd., 2020). Bağırsak mikrobiyomu, konağın sağlığını ve hastalandığı durumlarda iyileşme sürecini olumlu yönde etkiler, dolayısıyla mikrobiyomu iyi durumda tutmak vedesteklemek konağın sağlığı için oldukça önemlidir (Masuoka vd., 2017).

Bağırsak mikrobiyomunun kompozisyonunu birçok faktör etkilemekle birlikte yaşlanma başı çekmektedir (Mitsuoka, 2014). Sonuçta, çeşitli organlarda olgunlaşma sonrasında meydana gelen ve bağırsak mikrobiyomunun fonksiyonel kapasitesinin azalmasına neden olan kademeli değişiklikler olarak tanımlanan bu yaşlanmanın, bir şekilde konağın sağlığıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Harper, 1998). Masuoka vd., (2017) 5 farklı yaş grubundaki (sütten kesme öncesi, sütten kesme, genç, yaşlı ve bunak) köpeklerin bağırsak mikrobiyotalarının kompozisyonunun analizi sonrasında köpeklerin bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin yaşla birlikte değiştiğini bildirmişlerdir. Köpek yaşlandıkça *Lactobacillus* ve

Bifidobacterium'un sayıca azalmaları yapılan çalışmanın sonuçları arasındadır. Bu çalışma, köpeklerin bağırsak mikrobiyomunun bakteri grupları ve türleri düzeyinde yaşa bağlı olarak değişebileceğini göstermiştir. Yaşamın farklı evreleri için farklı probiyotiklerin gerekli olup olmadığını belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bir haftalık süre boyunca 11 sağlıklı köpeğe günlük 10^9 CFU/mL dozda *E. faecium* EE3 köpek suşu uygulanan bir çalışmada kandaki total lipid, protein ve kolesterol konsantrasyonunun, referans aralığa geldiği bildirilmiştir. Kolesterol değeri düşük olan köpeklerde referans seviyeye yükseldiği, yüksek olanlarda ise referans seviyeye düştüğü bildirilmiştir (Marciňáková vd., 2006). Strompfová vd., (2006) köpekten türetilen *B. animalis* B/12 türünün 10^9 CFU dozda verilen köpeklerin dışkılarındaki organik asit seviyelerinin arttığını ve kan serumundaki trigliserit, albümin konsantrasyonunu azalttığını bildirmişlerdir. Lökositlerin fagositik aktivitesinde de artış olduğu da gözlemlenmiştir.

4. Kedilerde Probiyotiklerin Kullanımı

Kedilerde probiyotik uygulamalarına ilişkin çok az bilgi mevcuttur ve az sayıda klinik çalışma yapılmıştır. Konakçı fizyolojisi ve diyetindeki farklılıklar nedeniyle, kedilerdeki probiyotik etkinliği köpeklerdeki çalışmalarla aynı kabul edilmemektedir. Kediler zorunlu etoburdur ve genellikle günde birçok kez küçük miktarlarda tüketilen yüksek protein, düşük/orta yağ içerikli ve minimum miktarda karbonhidrat içeren bir av diyeti tüketerek evrimleşmiştir (Zoumpopoulou vd., 2018).

Probiyotik suş *Lactobacillus acidophilus* DSM13241'in diyetle takviyesinin etkisi Marshall-Jones vd., (2006) tarafından sağlıklı yetişkin kedilerde değerlendirilmiştir. Probiyotik suş dışkıdan geri kazanılmış ve kedinin gastrointestinal sistemi boyunca hayatta kaldığı belirlenmiştir. Probiyotik takviyesiyle, dışkıda faydalı *Lactobacillus spp.* ve *L. acidophilus* gruplarının sayısının artması ve *Clostridium spp.* ile *Enterococcus faecalis*'in sayısının azalması ilişkilendirilmiş, bu da gastrointestinal sistem mikrobiyotasında bakteriyel dengenin değiştiğini göstermiştir. Mikrobiyotada gözlenen değişikliklerin yanı sıra dışkı pH'sındaki düşüğe göre immünomodülatör etki gözlemlenmiştir.

Lappin vd., (2009) kronik *feline herpesvirus 1* (FHV-1) enfeksiyonu olan kedilerde bağışıklık sistemini güçlendirici bir probiyotik olarak kabul edilen *Enterococcus faecium* SF68®'in etkinliği değerlendirmişlerdir. FHV-1 tekrarlayan oküler ve respiratuar klinik hastalık belirtileri nedeniyle sıklıkla morbidite ile ilişkilidir. *E. faecium* mektedir. SF68® ile desteklenen

kedilerde dışkı mikrobiyal çeşitliliği çalışma boyunca korunurken, kontrol hayvanlarında bir azalma görülmüştür. Klinik sonuçlar kediler arasında farklılık gösterse de genel bulgular probiyotik bakteri uygulamasının kronik FHV-1 enfeksiyonu ile ilişkili morbiditeyi azalttığını göstermiştir; ancak SF68®'in klinik ortamda etkinliğini belirlemek için daha fazla çalışma yapılması gerektiğinin altını çizilmiştir.

Kedi böbrek yetmezliği, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kedilerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle, böbrek yetmezliği hastalarında kan üre nitrojen (BUN) ve serum kreatinin seviyelerinin düşürülmesi arzu edilir ve bu durum biyolojik değeri yüksek proteinlerin azaltılmasıyla sağlanabilir. Bu diyet tedavisinin kedi böbrek yetmezliği hastalarının daha uzun süre hayatta kalma oranı sağladığı bildirilmiştir. Üreticinin çok suşlu probiyotik ürünü Kibow Biotics® ile ilgili iddialarını merak eden bir klinisyen, bu ürünün kedilerdeki azotemi üzerindeki etkinliğini incelemiştir. Kibow Biotics®, BUN ve serum kreatinin seviyelerini düşürdüğü bildirilen *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium longum* suşlarından oluşan bir bakteri karışımı içermektedir. Sonuçlar probiyotik karışımın hayvanlara fayda sağladığını göstermiştir. Üreticinin azotemiye azaltma vaadinin doğrulandığı ve bu hastaların sağlık ve canlılıklarında iyileşme olduğu görülmüştür (Zoumpopoulou vd., 2018).

Probiyotik takviyesinin etkinliği, *Campylobacter* kaynaklı ishali olan yetişkin kedilerde de değerlendirilmiştir. Çalışma, probiyotik suş *Lactobacillus acidophilus* DSM13241'in klinik bir *Campylobacter* enfeksiyonunun iyileşmesini ve ortadan kaldırılmasını etkileyip etkilemediğini belirlemeyi amaçlamıştır. Kediler, denemeye başlamadan önce antibiyotiklerle tedavi edilmiş ve daha sonra bir kontrol grubu ve probiyotik bakteri ile takviye edilmiş bir grup olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Sonuçlar, probiyotik takviyesinin patojen dökülmesini önemli ölçüde arttırdığını ve antibiyotik tedavisine daha hızlı yanıt alınmasını desteklediğini göstermiştir (Baillon & Butterwick, 2003). Sağlıklı 15 adet yetişkin kedide *L. acidophilus* DSM13241 probiyotik suşu, 4,5 hafta boyunca 2×10^8 CFU/gün dozunda verildiği çalışmada probiyotik suşunun laktobasil sayısını artırıp, *Clostridia* ve *Enterococcus faecalis* mikrobiyotasını azaltarak gastrointestinal mikrobiyotayı maniple ettiği belirlenmiştir. Buna ek olarak, probiyotik uygulaması dışkı pH'sını ve plazma endotoksin konsantrasyonlarını azalttığı ve tedavi edilen kedilerde sistemik ve immünomodülatör değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (Marshall-Jones vd., 2006).

Bacillus türlerinin kedi ve köpeklerde yem katkı maddesi olarak kullanılmasının güvenilirliği tartışmalıdır. Çünkü her iki evcil hayvan

da insanlarla yakın temas halinde yaşar ve bu bakterilerin besin yoluyla hayvandan insana geçebilme riski bulunmaktadır. Bu nedenle, bu bakterilerin kullanımının güvenlik açısından dikkatlice değerlendirilmesi önemlidir. Özellikle, *B. licheniformis*'in yeni doğan bebekler için ölümcül olduğu (Mikkola vd., 2000) ve *B. subtilis*'in fırsatçı bir patojen etki gösterebildiği (de Boer & Diderichsen, 1991) ihtimallerinden dolayı kullanımlarının endişe doğurduğu bildirilmiştir. *Bacillus* probiyotiklerinin evcil hayvanlarda kullanımına yönelik güvenlik endişelerinin giderilmesi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Grześkowiak vd., 2015).

5. SONUÇ

Evcil hayvanlara uygun bakım ve beslenme stratejileri, hayvanların veya evcil hayvan sahiplerinin sağlığını ve refahını koruma görevinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Ancak mikrobiyota farklılıkları patojenlere ve zararlı çevresel etkilere maruz kalmayı kolaylaştırabileceğinden, köpekleri, kedileri ve aynı zamanda sahiplerini patojenlerden korumak için yeni araçların araştırılması önem taşımaktadır. Bu nedenle evcil hayvanların refahını iyileştirmeyi amaçlayan ürünlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır ve probiyotikler mükemmel adaylardır. Mevcut kanıtlar, spesifik probiyotik suşlarının ve/veya bunların tanımlanmış kombinasyonlarının köpek ve kedilerin beslenmesi, tedavisi ve bakımında faydalı olabileceğini göstermektedir. Konakçı kaynaklı mikroorganizmalar en uygun probiyotik kaynağı olabilir. Hem köpeklerde hem de kedilerde genel sağlık ve refahın korunması üzerinde etkisi olan yeni spesifik probiyotik preparatların tanımlanması ve karakterize edilmesi için daha kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca antibiyotiğe dirençli bakteri popülasyonunun artması gibi köpek ve kedilerde antibiyotik kullanımının yol açtığı önemli sorunlar nedeniyle son yıllarda uygulanan yöntemlerin başında probiyotik uygulamalar gelmektedir. Her ne kadar akut bir hastalığın tedavisinde probiyotiklerin antibiyotiklerin yerini alması beklenmese de hayvanlarda profilaksi ve büyüme performansı açısından antibiyotiklere alternatif olarak kullanılması mümkün görünmektedir. Bununla birlikte köpek ve kedi probiyotiklerinin işlenmesi ve depolanması sırasında probiyotik aktiviteyi izlemeye yönelik araçların geliştirilmesine özel dikkat gösterilmelidir.

KAYNAKLAR

- Agazzi, A. (2015). The Beneficial Role of Probiotics in Monogastric Animal Nutrition and Health. *Journal of Dairy, Veterinary & Animal Research*, 2(4). <https://doi.org/10.15406/jdvar.2015.02.00041>
- Allenspach, K. (2011). Clinical immunology and immunopathology of the canine and feline intestine. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 41(2), 345-360. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2011.01.004>
- Asahara, T., Shimizu, K., Nomoto, K., Hamabata, T., Ozawa, A., & Takeda, Y. (2004). Probiotic Bifidobacteria Protect Mice from Lethal Infection with Shiga Toxin-Producing Escherichia coli O157:H7. *Infection and Immunity*, 72(4), 2240-2247. <https://doi.org/10.1128/iai.72.4.2240-2247.2004>
- Asgari, F., Madjd, Z., Falak, R., Bahar, M. a., Nasrabadi, M. H., Raiani, M., & Shekarabi, M. (2016). Probiotic feeding affects T cell populations in blood and lymphoid organs in chickens. *Beneficial Microbes*, 7(5), 669-675. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0014>
- Ayichew, T., Belete, A., Alebachew, T., Tsehaye, H., Berhanu, H., & Minwuyelet, A. (2017). Bacterial Probiotics their Importances and Limitations: A Review. *Journal of Nutrition and Health Sciences*, 4(2), 1. <https://doi.org/10.15744/2393-9060.4.202>
- Bai, S., P., Wu, A. M., Ding, X. M., Lei, Y., Bai, J., Zhang, K. Y., & Chio, J. S. (2013). Effects of probiotic-supplemented diets on growth performance and intestinal immune characteristics of broiler chickens. *Poultry Science*, 92(3), 663-670. <https://doi.org/10.3382/ps.2012-02813>
- Baillon, M. L., & Butterwick, R. F. (2003). The efficacy of a probiotic strain, Lactobacillus acidophilus DSM13241, in the recovery of cats from clinical Campylobacter infection. *J Vet Int Med*, 17, 416-419.
- Barry, K. A., Wojcicki, B. J., Middelbos, I. S., Vester, B. M., Swanson, K. S., & Fahey, G. C. (2010). Dietary cellulose, fructooligosaccharides, and pectin modify fecal protein catabolites and microbial populations in adult cats. *Journal of Animal Science*, 88(9), 2978-2987. <https://doi.org/10.2527/jas.2009-2464>
- Benyacoub, J., Czarnecki-Maulden, G. L., Cavadini, C., Sauthier, T., Anderson, R. E., Schiffrin, E. J., & von der Weid, T. (2003). Supplementation of food with Enterococcus faecium (SF68) stimulates immune functions in young dogs. *The Journal of Nutrition*, 133(4), 1158-1162. <https://doi.org/10.1093/jn/133.4.1158>
- Biagi, G., Cipollini, I., Pompei, A., Zaghini, G., & Matteuzzi, D. (2007). Effect of a Lactobacillus animalis strain on composition and metabolism of the intestinal microflora in adult dogs. *Veterinary Microbiology*, 124(1-2), 160-165. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.03.013>

- Bilal, M., Si, W., Barbe, F., Chevaux, E., Sienkiewicz, O., & Zhao, X. (2021). Effects of novel probiotic strains of *Bacillus pumilus* and *Bacillus subtilis* on production, gut health, and immunity of broiler chickens raised under suboptimal conditions. *Poultry Science*, *100*(3), 100871. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2020.11.048>
- Boaventura, C., Azevedo, R., Uetanabaro, A., Nicoli, J., & Braga, L. (2012). *The Benefits of Probiotics in Human and Animal Nutrition*. <https://doi.org/10.5772/34027>
- Burgener, I. A., König, A., Allenspach, K., Sauter, S. N., Boisclair, J., Doherr, M. G., & Jungi, T. W. (2008). Upregulation of toll-like receptors in chronic enteropathies in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *22*(3), 553-560. <https://doi.org/10.1111/j.1939-1676.2008.0093.x>
- Chambers, J. R., & Gong, J. (2011). The intestinal microbiota and its modulation for *Salmonella* control in chickens. *Food Research International*, *44*(10), 3149-3159. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.08.017>
- Chaucheyras-Durand, F., & Durand, H. (2010). Probiotics in animal nutrition and health. *Beneficial Microbes*, *1*(1), 3-9. <https://doi.org/10.3920/BM2008.1002>
- Choi, K. Y., Lee, T. K., & Sul, W. J. (2015). Metagenomic Analysis of Chicken Gut Microbiota for Improving Metabolism and Health of Chickens—A Review. *Asian-Australasian Journal of Animal Sciences*, *28*. <https://doi.org/10.5713/ajas.15.0026>
- Clarke, G., Stilling, R. M., Kennedy, P. J., Stanton, C., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2014). Minireview: Gut Microbiota: The Neglected Endocrine Organ. *Molecular Endocrinology*, *28*(8), 1221-1238. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1108>
- Danzeisen, J. L., Kim, H. B., Isaacson, R. E., Tu, Z. J., & Johnson, T. J. (2011). Modulations of the Chicken Cecal Microbiome and Metagenome in Response to Anticoccidial and Growth Promoter Treatment. *PLOS ONE*, *6*(11), e27949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027949>
- D'Argenio, V., & Salvatore, F. (2015). The role of the gut microbiome in the healthy adult status. *Clinica Chimica Acta*, *451*, 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.01.003>
- de Boer, A. S., & Diderichsen, B. (1991). On the safety of *Bacillus subtilis* and *B. amyloliquefaciens*: A review. *Applied Microbiology and Biotechnology*, *36*(1), 1-4. <https://doi.org/10.1007/BF00164689>
- Delucchi, L., Fraga, M., & Zunino, P. (2017). Effect of the probiotic *Lactobacillus murinus* LbP2 on clinical parameters of dogs with distemper-associated diarrhea. *Canadian Journal of Veterinary Research*, *81*(2), 118-121.
- Dhama, K., Mahendran, M., Tomar, S., & Chauhan, R. (2008). Beneficial effects of probiotics and prebiotics in livestock and poultry: The current perspectives. *Polivet*, *9*, 1-13.

- Fernández, L., Martínez, R., Pérez, M., Arroyo, R., & Rodríguez, J. M. (2019). Characterization of *Lactobacillus rhamnosus* MP01 and *Lactobacillus plantarum* MP02 and Assessment of Their Potential for the Prevention of Gastrointestinal Infections in an Experimental Canine Model. *Frontiers in Microbiology*, 10. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2019.01117>
- Franz, C. M. A. P., Huch, M., Abriouel, H., Holzapfel, W., & Gálvez, A. (2011). Enterococci as probiotics and their implications in food safety. *International Journal of Food Microbiology*, 151(2), 125-140. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.08.01>
- Grześkowiak, Ł., Endo, A., Beasley, S., & Salminen, S. (2015). Microbiota and probiotics in canine and feline welfare. *Anaerobe*, 34, 14-23. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2015.04.002>
- Handl, S., Dowd, S. E., Garcia-Mazcorro, J. F., Steiner, J. M., & Suchodolski, J. S. (2011). Massive parallel 16S rRNA gene pyrosequencing reveals highly diverse fecal bacterial and fungal communities in healthy dogs and cats. *FEMS Microbiology Ecology*, 76(2), 301-310. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2011.01058.x>
- Hardy, H., Harris, J., Lyon, E., Beal, J., & Foey, A. D. (2013). Probiotics, Prebiotics and Immunomodulation of Gut Mucosal Defences: Homeostasis and Immunopathology. *Nutrients*, 5(6), Article 6. <https://doi.org/10.3390/nu5061869>
- Harper, E. J. (1998). Changing Perspectives on Aging and Energy Requirements: Aging, Body Weight and Body Composition in Humans, Dogs and Cats I. *The Journal of Nutrition*, 128(12), S2627-S2631. <https://doi.org/10.1093/jn/128.12.2627S>
- Hastie, P. M., Mitchell, K., & Murray, J.-A. M. D. (2008). Semi-quantitative analysis of *Ruminococcus flavefaciens*, *Fibrobacter succinogenes* and *Streptococcus bovis* in the equine large intestine using real-time polymerase chain reaction. *British Journal of Nutrition*, 100(3), 561-568. <https://doi.org/10.1017/S0007114508968227>
- Herstad, H. K., Nesheim, B. B., L'Abée-Lund, T., Larsen, S., & Skancke, E. (2010). Effects of a probiotic intervention in acute canine gastroenteritis—A controlled clinical trial. *The Journal of Small Animal Practice*, 51(1), 34-38. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2009.00853.x>
- Hou, C., Zeng, X., Yang, F., Liu, H., & Qiao, S. (2015). Study and use of the probiotic *Lactobacillus reuteri* in pigs: A review. *Journal of Animal Science and Biotechnology*, 6(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40104-015-0014-3>
- Hughes, D. T., & Sperandio, V. (2008). Inter-kingdom signalling: Communication between bacteria and their hosts. *Nature Reviews Microbiology*, 6(2), Article 2. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1836>

- Inness, V. L., McCartney, A. L., Khoo, C., Gross, K. L., & Gibson, G. R. (2007). Molecular characterisation of the gut microflora of healthy and inflammatory bowel disease cats using fluorescence in situ hybridisation with special reference to *Desulfovibrio* spp. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 91(1-2), 48-53. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2006.00640.x>
- Janczko, S., Atwater, D., Bogel, E., Greiter-Wilke, A., Gerold, A., Baumgart, M., Bender, H., McDonough, P. L., McDonough, S. P., Goldstein, R. E., & Simpson, K. W. (2008). The relationship of mucosal bacteria to duodenal histopathology, cytokine mRNA, and clinical disease activity in cats with inflammatory bowel disease. *Veterinary Microbiology*, 128(1-2), 178-193. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2007.10.014>
- JIN, L. Z., Ho, Y. W., Abdullah, N., Ali, M. A., & Jalaludin, S. (1996). Antagonistic effects of intestinal *Lactobacillus* isolates on pathogens of chicken. *Letters in Applied Microbiology*, 23(2), 67-71. <https://doi.org/10.1111/j.1472-765X.1996.tb00032.x>
- Johnston, K. L. (1999). Small intestinal bacterial overgrowth. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 29(2), 523-550, vii.
- Kapsenberg, M. L. (2003). Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nature Reviews Immunology*, 3(12), Article 12. <https://doi.org/10.1038/nri1246>
- Kaur, I. P., Chopra, K., & Saini, A. (2002). Probiotics: Potential pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*.
- Kawai, Y., Ishii, Y., Arakawa, K., Uemura, K., Saitoh, B., Nishimura, J., Kitazawa, H., Yamazaki, Y., Tateno, Y., Itoh, T., & Saito, T. (2004). Structural and Functional Differences in Two Cyclic Bacteriocins with the Same Sequences Produced by *Lactobacilli*. *Applied and Environmental Microbiology*, 70(5), 2906-2911. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.5.2906-2911.2004>
- Kelley, R. L., Minikhiem, D., Kiely, B., O'Mahony, L., O'Sullivan, D., Boileau, T., & Park, J. S. (2009). Clinical benefits of probiotic canine-derived *Bifidobacterium animalis* strain AHC7 in dogs with acute idiopathic diarrhea. *Veterinary Therapeutics: Research in Applied Veterinary Medicine*, 10(3), 121-130.
- Kil, D. Y., & Swanson, K. S. (2011). Companion animals symposium: Role of microbes in canine and feline health. *Journal of Animal Science*, 89(5), 1498-1505. <https://doi.org/10.2527/jas.2010-3498>
- Kim, H. B., Borewicz, K., White, B. A., Singer, R. S., Sreevatsan, S., Tu, Z. J., & Isaacson, R. E. (2011). Longitudinal investigation of the age-related bacterial diversity in the feces of commercial pigs. *Veterinary Microbiology*, 153(1), 124-133. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.05.021>

- Kim, S.-R., Nonaka, L., & Suzuki, S. (2004). Occurrence of tetracycline resistance genes tet(M) and tet(S) in bacteria from marine aquaculture sites. *FEMS Microbiology Letters*, 237(1), 147-156. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2004.tb09690.x>
- Kruis, W., Fric, P., Pokrotnieks, J., Lukás, M., Fixa, B., Kascák, M., Kamm, M. A., Weismueller, J., Beglinger, C., Stolte, M., Wolff, C., & Schulze, J. (2004). Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*, 53(11), 1617-1623. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.037747>
- Kuebutornye, F. K. A., Abarike, E. D., Lu, Y., Hlordzi, V., Sakyi, M. E., Afriyie, G., Wang, Z., Li, Y., & Xie, C. X. (2020). Mechanisms and the role of probiotic *Bacillus* in mitigating fish pathogens in aquaculture. *Fish Physiology and Biochemistry*, 46(3), 819-841. <https://doi.org/10.1007/s10695-019-00754-y>
- Kumar, S., Pattanaik, A. K., Sharma, S., Gupta, R., Jadhav, S. E., & Dutta, N. (2017). Comparative assessment of canine-origin *Lactobacillus johnsonii* CPN23 and dairy-origin *Lactobacillus acidophilus* NCDC 15 for nutrient digestibility, faecal fermentative metabolites and selected gut health indices in dogs. *Journal of Nutritional Science*, 6, e38. <https://doi.org/10.1017/jns.2017.35>
- Langenkamp, A., Messi, M., Lanzavecchia, A., & Sallusto, F. (2000). Kinetics of dendritic cell activation: Impact on priming of TH1, TH2 and nonpolarized T cells. *Nature Immunology*, 1(4), Article 4. <https://doi.org/10.1038/79758>
- Lappin, M. R., Veir, J. K., Satyaraj, E., & Czarnecki-Maulden, G. (2009). Pilot study to evaluate the effect of oral supplementation of *Enterococcus faecium* SF68 on cats with latent feline herpesvirus 1. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 11(8), 650-654. <https://doi.org/10.1016/j.jfms.2008.12.006>
- Liao, S. F., & Nyachoti, M. (2017). Using probiotics to improve swine gut health and nutrient utilization. *Animal Nutrition*, 3(4), 331-343. <https://doi.org/10.1016/j.aninu.2017.06.007>
- Luckschander, N., Hall, J. A., Gaschen, F., Forster, U., Wenzlow, N., Hermann, P., Allenspach, K., Dobbelaere, D., Burgener, I. A., & Welle, M. (2010). Activation of nuclear factor-kappaB in dogs with chronic enteropathies. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 133(2-4), 228-236. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2009.08.014>
- Luongo, D., Miyamoto, J., Bergamo, P., Nazzaro, F., Baruzzi, F., Sashihara, T., Tanabe, S., & Rossi, M. (2013). Differential modulation of innate immunity in vitro by probiotic strains of *Lactobacillus gasseri*. *BMC Microbiology*, 13(1), 298. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-13-298>

- Maldonado Galdeano, C., Cazorla, S. I., Lemme Dumit, J. M., Vélez, E., & Perdigón, G. (2019). Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74(2), 115-124. <https://doi.org/10.1159/000496426>
- Mann, E. R., Landy, J. D., Bernardo, D., Peake, S. T. C., Hart, A. L., Al-Hassi, H. O., & Knight, S. C. (2013). Intestinal dendritic cells: Their role in intestinal inflammation, manipulation by the gut microbiota and differences between mice and men. *Immunology Letters*, 150(1-2), 30-40. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2013.01.007>
- Manninen, T. J. K., Rinkinen, M. L., Beasley, S. S., & Saris, P. E. J. (2006). Alteration of the Canine Small-Intestinal Lactic Acid Bacterium Microbiota by Feeding of Potential Probiotics. *Applied and Environmental Microbiology*, 72(10), 6539-6543. <https://doi.org/10.1128/AEM.02977-05>
- Marciňáková, M., Simonová, M., Stropfová, V., & Lauková, A. (2006). Oral application of *Enterococcus faecium* strain EE3 in healthy dogs. *Folia Microbiologica*, 51(3), 239-242. <https://doi.org/10.1007/BF02932129>
- Marelli, S. P., Fusi, E., Giardini, A., Martino, P. A., Polli, M., Bruni, N., & Rizzi, R. (2020). Effects of probiotic *Lactobacillus acidophilus* D2/CSL (CECT 4529) on the nutritional and health status of boxer dogs. *The Veterinary Record*, 187(4), e28. <https://doi.org/10.1136/vr.105434>
- Marshall-Jones, Z. V., Baillon, M.-L. A., Croft, J. M., & Butterwick, R. F. (2006). Effects of *Lactobacillus acidophilus* DSM13241 as a probiotic in healthy adult cats. *American Journal of Veterinary Research*, 67(6), 1005-1012. <https://doi.org/10.2460/ajvr.67.6.1005>
- Masuoka, H., Shimada, K., Kiyosue-Yasuda, T., Kiyosue, M., Oishi, Y., Kimura, S., Yamada, A., & Hirayama, K. (2017). Transition of the intestinal microbiota of dogs with age. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 36(1), 27-31. <https://doi.org/10.12938/bmfh.BMFH-2016-021>
- McCoy, S., & Gilliland, S. E. (2007). Isolation and characterization of *Lactobacillus* species having potential for use as probiotic cultures for dogs. *Journal of Food Science*, 72(3), M94-97. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00310.x>
- McFarland, L. V. (2014). Use of probiotics to correct dysbiosis of normal microbiota following disease or disruptive events: A systematic review. *BMJ Open*, 4(8), e005047. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005047>
- Mellman, I., & Steinman, R. M. (2001). Dendritic Cells: Specialized and Regulated Antigen Processing Machines. *Cell*, 106(3), 255-258. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00449-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00449-4)
- Mentula, S., Harmoinen, J., Heikkilä, M., Westermarck, E., Rautio, M., Huovinen, P., & Könönen, E. (2005). Comparison between cultured small-intestinal and fecal microbiotas in beagle dogs. *Applied and En-*

- Environmental Microbiology*, 71(8), 4169-4175. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.8.4169-4175.2005>
- Mikkola, R., Kolari, M., Andersson, M. A., Helin, J., & Salkinoja-Salonen, M. S. (2000). Toxic lactonic lipopeptide from food poisoning isolates of *Bacillus licheniformis*. *European Journal of Biochemistry*, 267(13), 4068-4074. <https://doi.org/10.1046/j.1432-1033.2000.01467.x>
- Miller, M. B., & Bassler, B. L. (2001). Quorum Sensing in Bacteria. *Annual Review of Microbiology*, 55(1), 165-199. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.55.1.165>
- Mitsuoka, T. (2014). Establishment of intestinal bacteriology. *Bioscience of Microbiota, Food and Health*, 33(3), 99-116. <https://doi.org/10.12938/bmfh.33.99>
- Mohd Shaufi, M. A., Siew, C. C., Chong, C. W., Gan, H. M., & Ho, Y. W. (2015). Deciphering chicken gut microbial dynamics based on high-throughput 16S rRNA metagenomics analyses. *Gut Pathogens*, 7(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s13099-015-0051-7>
- Montalban-Arques, A., De Schryver, P., Bossier, P., Gorkiewicz, G., Mulero, V., Gatlin, D. M., & Galindo-Villegas, J. (2015). Selective Manipulation of the Gut Microbiota Improves Immune Status in Vertebrates. *Frontiers in Immunology*, 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2015.00512>
- Mookiah, S., Siew, C. C., Ramasamy, K., Abdullah, N., & Ho, Y. W. (2014). Effects of dietary prebiotics, probiotic and synbiotics on performance, caecal bacterial populations and caecal fermentation concentrations of broiler chickens. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 94(2), 341-348. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6365>
- Nguyen Van, N., Taglinger, K., Helps, C. R., Tasker, S., Gruffydd-Jones, T. J., & Day, M. J. (2006). Measurement of cytokine mRNA expression in intestinal biopsies of cats with inflammatory enteropathy using quantitative real-time RT-PCR. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 113(3-4), 404-414. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2006.06.010>
- Ohland, C. L., & Jobin, C. (2015). Microbial activities and intestinal homeostasis: A delicate balance between health and disease. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 1(1), 28-40. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2014.11.004>
- O'Mahony, D., Murphy, K. B., MacSharry, J., Boileau, T., Sunvold, G., Reinhart, G., Kiely, B., Shanahan, F., & O'Mahony, L. (2009). Portrait of a canine probiotic *Bifidobacterium*—From gut to gut. *Veterinary Microbiology*, 139(1-2), 106-112. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.05.002>
- Rinkinen, M., Jalava, K., Westermarck, E., Salminen, S., & Ouwehand, A. C. (2003). Interaction between probiotic lactic acid bacteria and canine ente-

- ric pathogens: A risk factor for intestinal *Enterococcus faecium* colonization? *Veterinary Microbiology*, 92(1-2), 111-119. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(02\)00356-5](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(02)00356-5)
- Ritchie, L. E., Burke, K. F., Garcia-Mazcorro, J. F., Steiner, J. M., & Suchodolski, J. S. (2010). Characterization of fecal microbiota in cats using universal 16S rRNA gene and group-specific primers for *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* spp. *Veterinary Microbiology*, 144(1-2), 140-146. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.12.045>
- Ritchie, L., Steiner, J., & Suchodolski, J. (2009). Assessment of microbial diversity along the feline intestinal tract using 16S rRNA gene analysis. *FEMS microbiology ecology*, 66, 590-598. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2008.00609.x>
- Rizzo, A., Fiorentino, M., Buommino, E., Donnarumma, G., Losacco, A., & Bevilacqua, N. (2015). *Lactobacillus crispatus* mediates anti-inflammatory cytokine interleukin-10 induction in response to *Chlamydia trachomatis* infection in vitro. *International Journal of Medical Microbiology*, 305(8), 815-827. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.07.005>
- Russo, P., Arena, M. P., Fiocco, D., Capozzi, V., Drider, D., & Spano, G. (2017). *Lactobacillus plantarum* with broad antifungal activity: A promising approach to increase safety and shelf-life of cereal-based products. *International Journal of Food Microbiology*, 247, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.04.027>
- Sato, K., Takahashi, K., Tohno, M., Miura, Y., Kamada, T., Ikegami, S., & Kitazawa, H. (2009). Immunomodulation in gut-associated lymphoid tissue of neonatal chicks by immunobiotic diets. *Poultry Science*, 88(12), 2532-2538. <https://doi.org/10.3382/ps.2009-00291>
- Sauter, S. N., Benyacoub, J., Allenspach, K., Gaschen, F., Ontsouka, E., Reuteler, G., Cavadini, C., Knorr, R., & Blum, J. W. (2006). Effects of probiotic bacteria in dogs with food responsive diarrhoea treated with an elimination diet. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 90(7-8), 269-277. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0396.2005.00595.x>
- Schrezenmeir, J., & De Vrese, M. (2001). Probiotics, prebiotics, and synbiotics—Approaching a definition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 73(2), 361s-364s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.361s>
- Seferoğlu, Y., & Kirkan, Ş. (2022). Roles of Probiotics in Animal Health. *Animal Health Production and Hygiene*, 11(1), 40-46. <https://doi.org/10.53913/aduveterinary.1060132>
- Sharma, A. N., Kumar, S., & Tyagi, A. K. (2018). Effects of mannan-oligosaccharides and *Lactobacillus acidophilus* supplementation on growth performance, nutrient utilization and faecal characteristics in Murrah buffalo calves. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 102(3), 679-689. <https://doi.org/10.1111/jpn.12878>

- Shepherd, M. L., Swecker, W. S., Jr, Jensen, R. V., & Ponder, M. A. (2012). Characterization of the fecal bacteria communities of forage-fed horses by pyrosequencing of 16S rRNA V4 gene amplicons. *FEMS Microbiology Letters*, 326(1), 62-68. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2011.02434.x>
- Simpson, K. W., Dogan, B., Rishniw, M., Goldstein, R. E., Klaessig, S., McDonough, P. L., German, A. J., Yates, R. M., Russell, D. G., Johnson, S. E., Berg, D. E., Harel, J., Bruant, G., McDonough, S. P., & Schukken, Y. H. (2006). Adherent and invasive *Escherichia coli* is associated with granulomatous colitis in boxer dogs. *Infection and Immunity*, 74(8), 4778-4792. <https://doi.org/10.1128/IAI.00067-06>
- Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Gratadoux, J.-J., Blugeon, S., Bridonneau, C., Furet, J.-P., Corthier, G., Granette, C., Vasquez, N., Pochart, P., Trugnan, G., Thomas, G., Blottière, H. M., Doré, J., Marteau, P., Seksik, P., & Langella, P. (2008). *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(43), 16731-16736. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>
- Sommer, F., & Bäckhed, F. (2013). The gut microbiota—Masters of host development and physiology. *Nature reviews. Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2974>
- Sparkes, A. H., Papasouliotis, K., Sunvold, G., Werrett, G., Clarke, C., Jones, M., Gruffydd-Jones, T. J., & Reinhart, G. (1998). Bacterial flora in the duodenum of healthy cats, and effect of dietary supplementation with fructo-oligosaccharides. *American Journal of Veterinary Research*, 59(4), 431-435.
- Stecher, B., & Hardt, W.-D. (2008). The role of microbiota in infectious disease. *Trends in Microbiology*, 16(3), 107-114. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2007.12.008>
- Strompfová, V., Kubašová, I., & Lauková, A. (2017). Health benefits observed after probiotic *Lactobacillus fermentum* CCM 7421 application in dogs. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 101(16), 6309-6319. <https://doi.org/10.1007/s00253-017-8425-z>
- Strompfová, V., Kubašová, I., Ščerbová, J., Maďari, A., Gancarčíková, S., Mudroňová, D., Miltko, R., Belzecki, G., & Lauková, A. (2019). Oral administration of bacteriocin-producing and non-producing strains of *Enterococcus faecium* in dogs. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103(12), 4953-4965. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-09847-3>
- Strompfová, V., Marcináková, M., Simonová, M., Bogovic-Matijasić, B., & Lauková, A. (2006). Application of potential probiotic *Lactobacillus fermentum* AD1 strain in healthy dogs. *Anaerobe*, 12(2), 75-79. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2005.12.001>

- Strompfová, V., Pogány Simonová, M., Gancarčíková, S., Mudroňová, D., Farbáková, J., Maďari, A., & Lauková, A. (2014). Effect of Bifidobacterium animalis B/12 administration in healthy dogs. *Anaerobe*, 28, 37-43. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2014.05.001>
- Suchodolski, J. S. (2011). Intestinal microbiota of dogs and cats: A bigger world than we thought. *The Veterinary Clinics of North America. Small Animal Practice*, 41(2), 261-272. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2010.12.006>
- Suchodolski, J. S., Camacho, J., & Steiner, J. M. (2008). Analysis of bacterial diversity in the canine duodenum, jejunum, ileum, and colon by comparative 16S rRNA gene analysis. *FEMS Microbiology Ecology*, 66(3), 567-578. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2008.00521.x>
- Suchodolski, J. S., Dowd, S. E., Westermarck, E., Steiner, J. M., Wolcott, R. D., Spillmann, T., & Harmoinen, J. A. (2009). The effect of the macrolide antibiotic tylosin on microbial diversity in the canine small intestine as demonstrated by massive parallel 16S rRNA gene sequencing. *BMC Microbiology*, 9, 210. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-210>
- Suchodolski, J. S., Ruaux, C. G., Steiner, J. M., Fetz, K., & Williams, D. A. (2004). Application of molecular fingerprinting for qualitative assessment of small-intestinal bacterial diversity in dogs. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(10), 4702-4708. <https://doi.org/10.1128/JCM.42.10.4702-4708.2004>
- Suchodolski, J. S., Ruaux, C. G., Steiner, J. M., Fetz, K., & Williams, D. A. (2005). Assessment of the qualitative variation in bacterial microflora among compartments of the intestinal tract of dogs by use of a molecular fingerprinting technique. *American Journal of Veterinary Research*, 66(9), 1556-1562. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.1556>
- Suchodolski, J. S., Xenoulis, P. G., Paddock, C. G., Steiner, J. M., & Jergens, A. E. (2010). Molecular analysis of the bacterial microbiota in duodenal biopsies from dogs with idiopathic inflammatory bowel disease. *Veterinary Microbiology*, 142(3-4), 394-400. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.11.002>
- Sullivan, A., & Nord, C. E. (2002). The place of probiotics in human intestinal infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 20(5), 313-319. [https://doi.org/10.1016/s0924-8579\(02\)00199-1](https://doi.org/10.1016/s0924-8579(02)00199-1)
- Sunvold, G. D., Hussein, H. S., Fahey, G. C., Merchen, N. R., & Reinhart, G. A. (1995). In vitro fermentation of cellulose, beet pulp, citrus pulp, and citrus pectin using fecal inoculum from cats, dogs, horses, humans, and pigs and ruminal fluid from cattle. *Journal of Animal Science*, 73(12), 3639-3648. <https://doi.org/10.2527/1995.73123639x>
- Surendran Nair, M., Amalaradjou, M. A., & Venkitanarayanan, K. (2017). Chapter One—Antivirulence Properties of Probiotics in Combating Microbial Pathogenesis. İçinde S. Sariaslani & G. M. Gadd (Ed.), *Advan-*

- ces in Applied Microbiology* (C. 98, ss. 1-29). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.aambs.2016.12.001>
- Swanson, K. S., Dowd, S. E., Suchodolski, J. S., Middelbos, I. S., Vester, B. M., Barry, K. A., Nelson, K. E., Torralba, M., Henrissat, B., Coutinho, P. M., Cann, I. K. O., White, B. A., & Fahey, G. C. (2011). Phylogenetic and gene-centric metagenomics of the canine intestinal microbiome reveals similarities with humans and mice. *The ISME Journal*, 5(4), 639-649. <https://doi.org/10.1038/ismej.2010.162>
- Terada, T., Nii, T., Isobe, N., & Yoshimura, Y. (2020). Effects of Probiotics *Lactobacillus reuteri* and *Clostridium butyricum* on the Expression of Toll-like Receptors, Pro- and Anti-inflammatory Cytokines, and Antimicrobial Peptides in Broiler Chick Intestine. *The Journal of Poultry Science*, 57(4), 310-318. <https://doi.org/10.2141/jpsa.0190098>
- van Zyl, W. F., Deane, S. M., & Dicks, L. M. T. (2020). Molecular insights into probiotic mechanisms of action employed against intestinal pathogenic bacteria. *Gut Microbes*, 12(1), 1831339. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.183133>
- Walter, J., Britton, R. A., & Roos, S. (2011). Host-microbial symbiosis in the vertebrate gastrointestinal tract and the *Lactobacillus reuteri* paradigm. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 Suppl 1(Suppl 1), 4645-4652. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000099107>
- Wang, C., Chang, T., Yang, H., & Cui, M. (2015). Antibacterial mechanism of lactic acid on physiological and morphological properties of *Salmonella* Enteritidis, *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes*. *Food Control*, 47, 231-236. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.06.034>
- Wang, F., & Roy, S. (2017). Gut Homeostasis, Microbial Dysbiosis, and Opioids. *Toxicologic Pathology*, 45(1), 150-156. <https://doi.org/10.1177/0192623316679898>
- Weese, J. S., & Anderson, M. E. C. (2002). Preliminary evaluation of *Lactobacillus rhamnosus* strain GG, a potential probiotic in dogs. *The Canadian Veterinary Journal*, 43(10), 771-774.
- Yamano, H., Koike, S., KOBAYASHI, Y., & Hata, H. (2008). Phylogenetic analysis of hindgut microbiota in Hokkaido native horses compared to light horses. *Animal Science Journal*, 79, 234-242. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2008.00522.x>
- Yang, F., Hou, C., Zeng, X., & Qiao, S. (2015). The Use of Lactic Acid Bacteria as a Probiotic in Swine Diets. *Pathogens*, 4(1), 34-45. <https://doi.org/10.3390/pathogens4010034>
- Yeo, S., Lee, S., Park, H., Shin, H., Holzapfel, W., & Huh, C. S. (2016). Development of putative probiotics as feed additives: Validation in a porcine-spe-

- cific gastrointestinal tract model. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(23), 10043-10054. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7812-1>
- Yirga, H. (2015). The Use of Probiotics in Animal Nutrition. *Journal of Probiotics & Health*, 03. <https://doi.org/10.4172/2329-8901.1000132>
- Zhang, L., Zhang, R., Jia, H., Zhu, Z., Li, H., & Ma, Y. (2021). Supplementation of probiotics in water beneficial growth performance, carcass traits, immune function, and antioxidant capacity in broiler chickens. *Open Life Sciences*, 16(1), 311-322. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0031>
- Zhitnitsky, D., Rose, J., & Lewinson, O. (2017). The highly synergistic, broad spectrum, antibacterial activity of organic acids and transition metals. *Scientific Reports*, 7(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/srep44554>
- Zoumpopoulou, G., Kazou, M., Alexandraki, V., Angelopoulou, A., Papadimitriou, K., Pot, B., & Tsakalidou, E. (2018). *Probiotics and Prebiotics: An Overview on Recent Trends* (ss. 1-34). https://doi.org/10.1007/978-3-319-71950-4_1

Helmint Kaynaklı Enfeksiyonların Kontrolünde Probiyotikler

Nilgün Aydın¹

Neslihan Ölmez²

Barış Sarı³

Özet

Helmintler insan ve hayvanlarda kronik enfeksiyonlara neden olan çok hücreli, uzun ömürlü parazitlerdir. Helmint kaynaklı enfeksiyonlar, düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan insanlarda önemli bir halk sağlığı problemidir. Hayvan yetiştiriciliğinde ise doğrudan ve dolaylı olarak ekonomik kayıpların sebepleri arasında helmintler gösterilmektedir. Probiyotikler yeterli miktarda alındıklarında beslenme ile ilgili yaygın olarak bilinen faydaları yanında sağlık üzerine olumlu etkileri olan bakterilerin ve bazı mayaların da bulunduğu canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Bununla birlikte probiyotiklerin parazitlerin fizyolojisine müdahale edebilme yeteneğinin olduğu ve salgılarındaki antelmintik etkileri ile birçok parazitin virülansını da azaltabildiği ifade edilmektedir. Bu nedenle probiyotiklerin, ilerleyen zamanlarda helmintlerin kontrol stratejileri içerisinde ayrılmaz bir yerinin olabileceği ifade edilmektedir. Ancak probiyotik bakterilerin helmintlere karşı bağışıklığın düzenlenmesindeki rolü henüz net bir şekilde açıklanamamış ve probiyotiklerin helmint enfeksiyonları üzerindeki etkileri büyük oranda araştırılmamıştır. Bu nedenlerden dolayı bu bölümde günümüze kadar helmint enfeksiyonları konusunda yapılan araştırmalar ile ilgili gelişmeler hakkında bilgi verilmeye çalışılmıştır.

- 1 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji AD., Kars, Türkiye, nlgnetvet.hek@hotmail.com, 0000-0001-9978-2513
- 2 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji AD., Kars, Türkiye, neslihan_gunduz@hotmail.com, 0000-0002-2191-8924
- 3 Prof. Dr., Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji AD., Kars, Türkiye, bsari67@hotmail.com, 0000-0002-0571-7882

1. GİRİŞ

Helmint; solucan, kurt veya kurtçuk anlamına gelmektedir (Toparlak ve Tüzer, 2000). Trematod, sestod ve nematod sınıfında yer alan helmintler, organizmada kronik enfeksiyonlara yol açan çok hücreli, uzun ömürlü parazitlerdir (Khan ve Fallon, 2013; Hotez vd., 2014). Helmintler; bağırsak lümeni, kan veya konağın kasları gibi çeşitli yerlerde bulunabilirler (Weinstock vd., 2004). Günümüzde helmintlerden kaynaklı enfeksiyonlar; gelir düzeyi yüksek toplumlarda neredeyse eradike edilmiş olmasına rağmen, düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşayan insanların hala önemli bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir. Bunların yanı sıra hayvancılıkta da en önemli morbidite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedirler (Helmbly, 2015; Charlier vd., 2018; Else vd., 2020). Meranın her yerinde helmintler bulunabilir ve ekstansif yetiştiricilik yapan işletmeler genel olarak daha çok risk altındadır. Dünya çapında koyun ve keçilerin en önemli hastalıklarından biri olarak görülen haemonchosis, küçükbaş işletmelerinin sürdürülebilirliğini tehdit etmektedir (Flay vd., 2022). Helmintler aynı zamanda sığır, domuz ve kümes hayvanı üretiminde de önemli bir sorundur; ancak buradaki etkiler tipik olarak subklinik enfeksiyonlarla sınırlıdır ancak yine de verimlilik ve karlılık açısından önemli kayıplara neden olmaktadır (Charlier vd., 2018). Bu nedenlerden dolayı helmintler hayvan yetiştiriciliğinde doğrudan ve dolaylı ekonomik kayıpların sebepleri arasında gösterilmektedir (Hotez vd., 2014). Özellikle helmint enfeksiyonlarından kaynaklı verim kayıpları nedeniyle besi hayvanlarının sera gazı emisyonunu etkilediği bildirilmiştir (Fox vd., 2018).

Memeli bağırsağı mikrobiyomu, konakçı bağışıklık ve epitel hücreleri ile yakın ilişki içinde olan kommensal bağırsak mikrobiyotasını içeren karmaşık bir sistemdir. Ayrıca bağırsak sistemi potansiyel olarak patojenik bakteriler, virüsler ve parazitler tarafından sürekli olarak tehdit edilmektedir. Bu karmaşık ekosistemdeki bozukluklar, kronik inflamasyona ve enfeksiyonlara karşı duyarlılığın artmasına neden olabilmektedir (Blander vd., 2017). Dolayısıyla bağırsak ortamının dengesini etkileyen faktörler, sağlıklı olmayı veya hastalık durumunu önemli ölçüde etkileyebilirler. Bağırsak mikrobiyotasının bileşimini şekillendiren tüm genetik ve çevresel faktörler arasında beslenme en güçlü etkilerden birisi olarak görülmektedir (Alexander ve Turnbaugh, 2020; Collins ve Belkaid, 2022).

Diyet bileşimi de enterik enfeksiyonlara karşı bağışıklık sistemi üzerinde güçlü bir etki oluşturabilir. Helmintlerin konakçının bağışıklık tepkilerini modüle ettiği uzun süredir bilinmekte olup, enfeksiyonun da konakçının bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu önemli ölçüde değiştirdiği

netlik kazanmıştır (Cortes vd., 2019 a-b). Bağırsak mikrobiyotasının durumu helmintlerin konakçılara bulaşma yeteneğini etkileyebilme potansiyeline sahiptir (White vd., 2018). Diyet, bağırsak mikrobiyotası ve bağışıklık fonksiyonu arasındaki yakın üçlü ilişki göz önüne alındığında, diyet bileşenlerinin manipülasyonu helmint enfeksiyonuna karşı bağışıklığın desteklenmesinde giderek artan bir role sahip olabileceği düşünülmektedir. (Myhill ve Williams, 2023).

Son yirmi yılda mikrobiyom alanındaki en büyük gelişmelerinden biri, disbiyozu engelleyerek, dengeli bağışıklık fonksiyonunu yeniden sağlamak ve inflamatuvar bozuklukları hafifletmek için ‘yararlı’ bakterilerin veya probiyotiklerin kullanılmasıdır (Franz vd., 2011; Bron vd., 2017). Probiyotikler, sindirim kanalına uygulandığında konağın sağlığı için faydalı olan eksojen canlı mikroorganizmalardır. Bu amaçla en yaygın olarak kullanılan mikroorganizmalar *Lactobacillus* ve *Enterococcus* cinsi bakteriler ile bazı mantarlar ve mayalardır (Hill vd., 2014). Probiyotiklerin koruyucu etkisi, bağırsaktaki patojenik mikroorganizmaların rekabetçi dışlanması veya kolonizasyon direnci ile sağlanmaktadır. Diğer bir mekanizma ise bakteriyosin veya oksijen peroksit gibi antibakteriyel maddeler üretme veya immün modülasyon yetenekleriyle gerçekleşmektedir (Butel, 2014). Benzer şekilde probiyotikler bağırsaktaki parazitlerin fizyolojisine müdahale edebilme yeteneğine sahip olup, salgılarındaki antelmintik etkileri ile birçok parazitin virülansını azaltabilmektedirler. Bu nedenle probiyotikler helmintlerin kontrol stratejilerinin ayrılmaz bir parçası olabileme potansiyeline sahiptirler (Berrilli vd., 2012).

Ticari olarak piyasada çok sayıda antelmintik ilaç mevcut olmasına rağmen, bu ilaçlara karşı direnç gelişiminin artması nedeniyle, alternatif tedavi stratejilerinin ortaya konma ihtiyacı da artmaktadır. Bu yüzden faydalı mikroorganizmalar olan probiyotiklerin kullanımı, helmintler de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklara karşı profilaktik veya terapötik amaçla uygulanmaları nedeniyle popüler pozisyondadır (Reda, 2018). Probiyotik bakterilerin kullanılmasının, çok sayıda bakteriyel ve viral enfeksiyonun klinik öncesi enfeksiyon modelinde bağışıklığı arttırdığı bildirilmiştir (Johnson-Henry vd., 2005; Kandasamy vd., 2016; Wang vd., 2020).

Probiyotik bakterilerin helmintlere karşı bağışıklığın düzenlenmesindeki rolü henüz net olarak açıklanmasa da farklı diyet bileşenlerinin helmint enfeksiyonlarına karşı bağışıklık tepkisi üzerindeki büyük etkileri göz önüne alındığında, probiyotik tedavisinin de bazı etkileri (faydalı ya da zararlı) olması beklenen bir durumdur (Dea-Ayuela vd., 2008; Myhill ve Williams, 2023). Parazitlere karşı probiyotiklerin etkisi üzerinde yapılan son çalışmalar

bağırsaktaki bakteriler, parazitler ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimler açısından oldukça dikkat çekmektedir (El Temsahy vd., 2015; Reynolds vd., 2015; Del Coco vd., 2016; Dvoroznakova vd., 2016). Probiyotiklerin helmint enfeksiyonları üzerindeki etkileri büyük oranda araştırılmamış olsa da (Reda, 2018), aşağıda günümüze kadar helmint enfeksiyonlarında probiyotiklerin kullanımı konusunda yapılan araştırmalar ile ilgili gelişmeler hakkında bilgi verilmeye çalışılacaktır.

1.1. Zoonotik Helmint Türlerinin Kontrolünde Probiyotikler

Zoonotik schistosomiasis, trematodlardan *Schistosoma* cinsinin özellikle de *S. mansoni*, *S. japonicum* ve *S. mekongi* türlerinin neden olduğu bir hastalıktır (Torgerson ve Macpherson, 2011). *Schistosoma haematobium*, *S. guineensis* ve *S. intercalatum* gibi daha az yaygın olan diğer türlerde insanlarda sistemik hastalıklara neden olsa da zoonotik schistosomiasis vakalarının çoğu *S. japonicum*'dan kaynaklanmaktadır (Finkelstein vd., 2008). Bu parazitler tropikal ve subtropikal bölgelerde yaygındır (Hotez vd., 2014). İnsan schistosomiasisinin patogenezi, parazitin larva evresinin insanların su alanlarında rutin aktivitelerini yaparken deriden penetrasyon yoluyla bulaşmasıyla başlar. Daha sonra larvalar yetişkin aşamasına geçer ve dişi solucanların yumurta bıraktığı kan dolaşımına yerleşir. Atılmayan yumurtalar vücut dokularına yayılarak bağışıklık sisteminin reaksiyon göstermesine ve organın kademeli olarak hasar görmesine neden olmaktadır. Çocuklarda zihinsel ve büyüme geriliği, bu helmintin neden olduğu enfeksiyonlar da görülen en büyük problem olarak dikkati çekmektedir. Ayrıca yetişkinlerin de enfekte olduğu ifade edilmektedir. Kronik vakalarda parazit ayrıca karaciğere, bağırsaklara, dalağa, akciğerlere ve mesaneye de zarar verebilmektedir (Reda, 2018). Praziquantel'in kitlesel ilaç olarak uygulanması ana kontrol yöntemi olsa da ilgili ilaca direnç oluşumu sorunların kontrolünü zorlaştırmaktadır. Ayrıca günümüzde aşı çalışmaları da halen devam etmektedir (Hotez ve Fenwick, 2009; Inobaya vd., 2014). Bu nedenle, zoonotik schistosomiasisin çok yönlü sosyo-ekonomik etkileri göz önüne alındığında, güvenli ve daha etkili kontrol çözümlerinin bulunması için araştırmalara ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (Reda, 2018).

Bugüne kadar, *S. mansoni*'nin kontrolünde kullanılmak üzere, fare modellerinde faydalı bakterilerin koruyucu ve iyileştirici etkilerini araştırmak için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (De Fatima Macedo Santos vd., 2004; Ghanem vd., 2005; Abdel-Salam vd., 2008; Zowail vd., 2012; Mohamed vd., 2016). *Zymomonas mobilis* gibi çeşitli probiyotik kültürleri, *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus*, *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus* ve farklı *Lactobacillus* türlerinin parazit kontrolü üzerinde etkileri değerlendirilmiştir.

Örneğin *Zymomonas mobilis* kültürünün oral olarak verilmesi ile *S. mansoni* ile enfekte erkek farelerde koruyucu ve tedavi edici etkisinin araştırıldığı bir çalışmada tedavi grubundaki farelerde enfeksiyondan %61 oranında korunma sağlandığı tespit edilmiştir (De Fatima Macedo Santos vd., 2004). *Lactobacillus sporogenes*, parazitin yumurta ve larva aşamalarında önemli anti-shistosomiasis etkisi gösteren ve en çok çalışılan (Zowail vd., 2012; Mohamed vd., 2016) probiyotik suşları arasında gösterilmektedir. Ayrıca bu probiyotiğin solucan yükünün yanı sıra yumurta sayısını da önemli ölçüde düşürdüğü ve *L. sporogenes*'in konaktaki enfeksiyonun neden olduğu kromozomal anormallikleri ve DNA hasarını azalttığı bildirmiştir (Reda, 2018).

Trichinellosis dünya çapında domuz üretiminde ve gıda güvenliğinde halk sağlığını tehdit eden ve ekonomik kayıplara neden olan gıda kaynaklı paraziter enfeksiyonların içerisinde ilk 10 sırada gösterilmektedir (Gottstein vd., 2009). İnsanlar *T. spiralis*, *T. britovi*, *T. murrelli* ve *T. nativa* dahil olmak üzere birçok *Trichinella* türü ile enfekte olabilmektedir (Pozio ve Zarlenga, 2005). Ancak dünya çapında insanlarda hastalığa neden olan en önemli türün domuzlarda yaygın olarak bulunan *T. spiralis* türü olduğu bilinmektedir (Pozio ve Murrell, 2006). Diğer *Trichinella* türlerinin ise dünyanın bazı bölgelerinde düşük oranlarda tespit edildiği ve genellikle bu türlerin vahşi hayvanları enfekte ettiği bildirilmektedir (Reda, 2018). Domuzların pişmemiş enfekte etlerinin yenmesi insan enfeksiyonlarında başlıca bulaşma kaynağıdır. Nadirde olsa *Trichinella* larvaları ile enfekte olan atlar ve diğer evcil hayvanlar da insanları enfekte edebilmektedir (Pozio ve Murrell, 2006). İnsanlarda hastalık; enterit tablosu (bağırsak fazı) ve iskelet kaslarında dejeneratif değişikliklerle (doku/kas fazı) yani doku iltihabı ile karakterizedir. *T. spiralis* enfeksiyonunun patogenezi larva kapsüllerinin oluşumu ve konakçının immünoşüpresyonuyla ilişkilendirmektedir (Bruschi ve Chiumiento, 2011). Patagonezin diğer bir etmeni ise bağırsak ve kas fazlarında yetişkinlerden ve yeni doğan larvalardan salgılanan serine proteazın immünoşüpresyona neden olabileceği ile açıklanmaktadır (Wu vd., 2013). Ayrıca, parazit dendritik hücre fonksiyonunu değiştirebilmekte ve düzenleyici T ve B hücreleri, makrofajları ve sitokin üretimini uyarak immünoşüpresyonu indükleyebilmektedir (Aranzamendi vd., 2013). Yine de, bu süreçlere aracılık eden moleküler mekanizmalar hala bilinmemektedir (Reda, 2018). İnsan trichinellosisinin tedavisinde kullanılan antelmintikler yalnızca yetişkin formlarına etkilidir. Ayrıca türe özgü antijenlerin çok çeşitli olması ve konak tepkilerinin immünoşüpresif etkileri nedeniyle şimdiye kadar trichinellosise karşı aşı üretmek için yapılan çabalar başarılı olamamıştır (Ortega-Pierres vd., 2015). Bu yüzden alternatif olarak bağışıklık sistemini

uyarıcı probiyotik bakterilerin kullanımı önerilmektedir (Martinez-Gomez vd., 2011; El Temsahy vd., 2015).

Trichinella spiralis, çeşitli çalışmalarda, probiyotik ve bakteriyosin üreten bakteri suşlarının antelmintik ve immünomodülatör özelliklerini doğrulamak için model parazit olarak kullanılmıştır (Randazzo ve Costamagna, 2005; Martinez-Gomez vd., 2009; Martinez-Gomez vd., 2011; El Temsahy vd., 2015; Dvoroznakova vd., 2016). Tüm çalışmalarda en yaygın olarak araştırılan bakteriler *Lactobacillus* cinsindedir ve *Lactobacillus casei* ise en üst sırada yer almakta olup, bu probiyotığın %75 ila %100 koruma ile önemli bir antelmintik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. *Lactobacillus* cinsi içindeki bir başka bakteri türü olan *Lactobacillus plantarum* P164 suşunun, *T. spiralis*'e karşı %90 civarında kayda değer bir derecede koruma gösterdiği ifade edilmiştir (El Temsahy vd., 2015). İsimleri geçen *Lactobacillus* suşlarının *T. spiralis*'e karşı profilaktik veya iyileştirici probiyotik olarak kullanılmasının güvenli olabileceği, ayrıca bahsedilen probiyotik türlerinin çoğunluğunun antelmintik etkilerinin yanı sıra doğuştan gelen bağışıklık sistemini de etkilediği bildirilmiştir (Rade, 2018). Diğer probiyotik türlerinden bazılarının antijenlere bağlanarak bağırsak humoral bağışıklığının korunmasına yardımcı olan ve böylece epitelyuma bağlanmayı önleyen IgG ve IgA anti-*Trichinella spiralis* üretimini uyardığı ifade edilmiştir. (Rade, 2018). Ayrıca Dvoroznakova vd., (2016) kan hücreleri olan monositlerin ve lökositlerin fagositik aktiviteleri ve enzimatik aktiviteleri üzerindeki en yüksek uyarıcı etkinin *Enterococcus durans* ED26E/7, *L. fermentum* AD1 ve *L. plantarum* 17L/1 suşları tarafından indüklendiğini bildirmişlerdir. Bu durum, adı geçen probiyotik türlerinin bağışıklık hücrelerini ve bunların enzimatik aktivitelerini uyarak parazitler ve bakteriler arasındaki etkileşimlerin mekanizmalarını da ortaya koymaktadır (Rade, 2018).

Toxocariosis, dünya çapında birçok ülkede görülen ve ihmal edilmiş bir zoonotik enfeksiyon olarak ifade edilmektedir (Overgaauw ve van Knapen, 2013). Önemli paraziter zoonozlar arasında yer alan ancak Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından özellikle insanlarda göz ardı edilen hastalık etkenleri arasında sınıflandırılan, kedi ve köpeklerin incebağırsaklarında yaşayan askaritlerin (*Toxocara canis*, *T. cati*, *Toxoscaris leonina*) insanlarda iç organ ve oküler (göz) larva migransa neden olduğu bilinmektedir. Ayrıca tipik bir pika belirtisi olan toprak yeme alışkanlığının çocuklarda toxocariosis riskini artıran önemli risk faktörleri arasında yer aldığı belirtilmektedir (Kassai, 1999; Avcıoğlu ve Burgu, 2008; Akdemir, 2010; Bozkurt vd., 2012; Kleine vd., 2017; Aydın 2020; Raissi vd., 2020; Erol vd., 2021). Enfeksiyona köpek ve kedilerin bağırsaklarında bulunan *Toxocara canis* ve *T. cati* türleri neden olmaktadır. İnsanları ilgilendiren

en yaygın *Toxocara* türü *T. canis* olup, karakteristik olarak insanlarda helmint larvalarının visseral larva migransı ile ilişkilidir (Despommier, 2003). İnsanlar, kazara enfekte yumurtaları yutarak (gıda ile) veya tavuk, ruminant ve domuzlar gibi enfekte paratenik konakçılardan az pişmiş ya da çiğ etlerini yiyerek enfekte olabilirler (Taira vd., 2004; Smith ve Noordin, 2006). Yumurtalar vücuda girdikten sonra ince bağırsakta çatlar ve larvalar duvarı delerek kan dolaşımı yoluyla farklı organ ve dokulara yayılırlar (Fan vd., 2004). Toxocariosis çoğu insanda asemptomatik olarak seyretse de göç eden larvalar karaciğere, akciğerlere, kalbe ve beyne yerleşerek ciddi komplikasyonlara neden olabilirler. İnsanlarda hastalığın en yaygın iki klasik formu visseral larva migrans (VLM) ve oküler larva migrans (OLM) olarak gözlenir (Pecinali vd., 2005). Ancak bu yuvarlak kurtların konakçıyı nasıl istila edip bağışıklık sistemini nasıl modüle ettiklerinin mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, *T. canis*'den korunma hakkındaki bilgilerin daha ileriye götürülebilmesi için bu parazitin bağışıklık sistemi ve konakçıdaki bağırsak florası ile etkileşimleri üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Maizels, 2013). Korunmada son konaklar olan köpek ve kedilerde toxocariosisin önlenmesi ve kontrolü, insanlar ve diğer paratenik konaklar için enfeksiyon riskini azaltacaktır. Ancak insan toxocariosisin farklı klinik formlarının ortaya çıkması nedeniyle tedavisi zordur (Smith vd., 2009). Probiyotikler gibi yeni alternatifler ile bu zoonotik paraziti kontrol etme konusunda ümit verici bir yol kat edilmiştir (Rade, 2018). Fareler üzerinde probiyotiklerin *T. canis*'e karşı koruyucu etkilerini değerlendirmek için çok sayıda araştırma yapılmaya başlanmıştır. Basualdo vd., (2007), 3×10^8 (CFU/ml) *Enterococcus faecalis* dozu ile tedavi edilen farelerde parazit yükünde önemli bir derecede (%75-100) azalma olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, *E. faecalis* CECT71219 suşunun farklı dozlarının hem in vitro hem de in vivo olarak *T. canis* larvalarına karşı larvisidal aktivite gösterdiği sonucuna varmışlardır (Chiodo vd., 2010). Bunların aksine Avila vd., (2013), *Saccharomyces boulardii* ve *Bacillus cereus* var. *toyoi* probiyotiklerin *T. canis* larvalarına karşı in vitro etkiler gösterdiğini ifade etmişlerdir. İlginç bir şekilde de Avila vd., (2016) tarafından yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise aksine probiyotiklerin hiçbirinin *T. canis* larvaları üzerine in vitro etkisinin olmadığını ayrıca enfekte farelerde 1×10^7 (CFU/g) dozunda kullanılan başka bir probiyotik *S. boulardii* takviyesinin intestinal mukozayı koruyarak larva gelişimini önlediğini bildirmişlerdir. Antelmintik etkisinin yanı sıra *S. boulardii*'nin farelerde özellikle interleükin- (IL-) 12 ve interferon-gamanın (IFN- γ) mRNA ekspresyon seviyelerini modüle ettiği ancak bu nematod enfeksiyonunda ve diğer enfeksiyonlarda probiyotiklerin moleküler mekanizmalarını anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir (Rade, 2018).

Trichuriasis; yaklaşık olarak 800 milyon insanı ve çeşitli memeli konağı etkileyen, askariosis ve kancalı kurt enfeksiyonlarından sonra, dünyanın en yaygın üçüncü nematod hastalıklarından birisidir (CDC, 2023). Büyük bir ekonomik yüke neden olması ve gelişmekte olan ülkelerdeki çok sayıda insanın yaşam kalitesini düşürmesi nedeniyle bir halk sağlığı riski olmaya devam etmektedir (Pullan vd., 2014). Zoonotik trichuriasis neden olan türler köpeklerdeki *T. vulpis* ve domuzlardaki *T. suis*'tir. *Trichuris trichiura* insanlarda parazitlenen bir tür olmasına rağmen şempanze, maymun ve lemurlarda da bulunabilmektedir. Domuzlarda bulunan *T. suis* ile evrimsel ilişkisine rağmen, olağandışı durumlar haricinde zoonotik olduğuna dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır (PAHO, 2003). Köpekler ve diğer yabani köpekgiller ile domuzlar, trichuriasisin zoonotik türlerinin ana rezervuarlarıdır. Parazitler insandan insana yumurtayla enfekte olmuş ellerden veya yumurtaların yiyecek veya su yolu ile yutulmasıyla bulaşır (PAHO, 2003). Zoonotik *Trichuris* türleri ile enfekte insanlarda enfeksiyon çoğunlukla asemptomatik veya orta derecede ishal ile seyretmektedir. *Trichuris suis* yumurtalarının yutulması, insanlarda kısa süreli, kendi kendini sınırlayan kolonizasyonla sonuçlanmaktadır (Summers vd., 2005). Albendazol ve mebendazol gibi antelmintik ilaçlarla düzenli olarak parazitlerin yok edilmesi ve yüksek standartlı hijyen önlemleri ile enfeksiyonlar azaltılabilmektedir. Ancak yumurtalarının oldukça dirençli olması ve erişkin parazitlerin uzun ömürlü olması nedeniyle konakta (hayvan) ve toprakta varlığını sürdürebilmektedirler. Ayrıca optimal olmayan ilaç dozunun uygulanması (MDA), ilaç direnci için mükemmel bir ortam oluşturmaktadır. Bu nedenle trichuriasisin ortadan kaldırılması için ayrıca bağışıklık uyarıcı probiyotikler gibi spesifik bir tedavi stratejisine de ihtiyaç duyulmaktadır (Rade, 2018).

Trichuris muris ile enfekte farelerde yapılan birçok çalışma enterik nematod enfeksiyonu ile bakterilerin etkileşimlerinin sonucunun faydalı olduğunu ortaya çıkarmıştır (Dea-Ayuela vd., 2008; McClemens vd., 2013; Holm vd., 2015). Canlı *Lactobacillus rhamnosus* (JB-1)'un 1×10^9 CFU/gün dozda oral yolla kullanımı, *T. muris*'e dirençli C57BL/6 farelerinde larvaların uzaklaştırılmasını önemli ölçüde hızlandırmıştır. Buna, anti-inflamatuar sitokin IL-10 seviyelerinin ve mukus salgılayan epitel hücre sayılarının artışı da eşlik etmiştir. Bu bulgular, *L. rhamnosus* (JB-1) gibi probiyotiklerin, mukus salgılayan epitel hücrelerinin sayısını modüle ettiğini ve interlökin (IL-10)-goblet hücrelerinin aracılık ettiği bir yol ile parazitlerin uzaklaştırılmasını artırdığını ortaya çıkarmıştır (McClemens vd., 2013). Bunun aksine Dea-Ayuela vd., (2008), *L. casei* ATCC7469'un oral kullanımının *T. muris* enfeksiyonuna duyarlılığı artırdığını ifade etmiştir. Bu bulgu, düşük seviyelerde IFN- γ ile Th1 immün tepkisinin aşağı regülasyonu ve azalan IL-4

ve IL-13 seviyeleri ile karakterize edilen Th2 tepkisi ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca Holm vd., (2015), dirençli *T. muris* enfeksiyonunun, *Lactobacillus* cinsinin popülasyonunu önemli ölçüde arttırdığını, bağırsaktaki diğer bakteri türlerinin popülasyonunda bir azalmaya neden olduğunu bildirmiştir. Bu nedenle, *T. muris* ile konaktaki mikrobiyom arasındaki etkileşimlerin etkileri, karşılıklı faydayı teşvik etmeyi veya birbirlerini ortadan kaldırmayı hedefleyebilmektedir (Bar vd., 2015; Zaiss ve Harris, 2016). Helmintlerin “iyi” bağırsak bakterilerinin gelişimini destekleyebildiği ve eğer ortaklaşa yaşayabilirlerse başka nedenlerden kaynaklı enfeksiyonların aynı bağırsak ortamında helmintlerin de bulunduğu olumlu etkilerinin olduğunu ve bunun çeşitli bağırsak enfeksiyonlarıyla birlikte seyrettiği ile ilgili araştırmaların yapılması bu durumu desteklemeye yardımcı olabilecektir. Şimdilerde çeşitli inflamatuvar bağırsak hastalıklarını (IBD) tedavi etmek için insanlarda *Trichuris* enfeksiyonlarıyla ilgili birkaç deneme yapılmaktadır. Günümüzde, *T. suis* ile hem in vitro hem de in vivo olarak yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, bu helmint türünün konağın immun yanıtını uyardığını ve çeşitli bağışıklık düzenleyici stratejiler geliştirdiğini göstermiştir. Parazitin bu özelliğinin Crohn hastalığı (Summers vd., 2005) ve multipl skleroz (Benzel vd., 2012; Rosche vd., 2013) gibi birçok hastalığa karşı koyarak bunları etkisiz hale getirmeye yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (Reda, 2018).

Ascariosis, topraktan bulaşan dünyadaki en yaygın zoonotik nematod enfeksiyonlarından birisidir. *Ascaris lumbricoides* ve *A. suum* sırasıyla insanları ve domuzları enfekte eden filogenetik olarak ilişkili türlerdir (Peng vd., 2007). Tropikal ve subtropikal bölgelerde en sık görülen etken olan *A. lumbricoides* genellikle dünya çapında insanları etkilemekte ve ortalama %25 oranında yaygınlık göstermektedir (Bethony vd., 2006; Walker vd., 2011). *Ascaris suum* ise genel olarak dünya çapında domuzları enfekte etmekte ve domuz endüstrisi için büyük ekonomik kayıplara sebep olmaktadır. İnsanlar özellikle domuz dışkısının, gübre olarak yaygın şekilde kullanıldığı toprakta bulunan *A. suum* yumurtalarının yutulmasıyla enfekte olabilirler (Nejsun vd., 2005; Arizono vd., 2010; Bendall vd., 2011; Hoenigl vd., 2012; Schneider ve Auer, 2016). Son zamanlarda insanlardaki *A. suum*'a özgü antikor insidansının %13,2 oranında olduğu bildirilmiştir (Schneider ve Auer, 2016). Dünya genelinde halk sağlığı ile ekonomik etkileri dikkate alındığında, ascariosisi kontrol etmek için uygun invaziv kontrol stratejilerinin uygulanması gerekmektedir (Rade, 2018). Günümüze kadar *A. suum* üzerine probiyotiklerinin etkisinin araştırıldığı çalışmalarda *Bifidobacterium lactis* subspecies *animalis* (Solano-Aguilar vd., 2009) ve *Lactobacillus rhammosus* (Jang vd., 2017) türleri kullanılmıştır. Her iki bakteri suşunun da domuz modellerinde *A. suum*

kaynaklı eozinofil aktivitesini azalttığı ve alerjik deri lezyonları ile parazitin akciğerdeki etkilerinin şiddetini düşürdüğü ifade edilmiştir (Rade, 2018). Dolayısıyla bu çalışma protokolleri, *Ascaris* türlerinin ilaç direncini azaltmak amacıyla probiyotik varyasyonlarının farklı patojenlere verilen yanıtlar üzerindeki etkisini doğrulamak için kullanılabileceğini düşündürmektedir (Rade, 2018).

Kancalı kurtlar ve *Strongyloides* gibi diğer yuvarlak kurtlar, dünya çapında büyük morbiditeye ve ekonomik kayba neden olan daha yaygın zoonotik helmint enfeksiyonları olarak bilinmektedir. Dünya çapında yaklaşık olarak 576-740 milyon insan kancalı kurt, 30-100 milyon insanda *Strongyloides* türleri ile enfektedir (CDC, 2023). Kancalı kurtlar arasında *Ancylostoma braziliense* insanlarda kutanöz larva migrans'ın en yaygın nedeni olarak kabul edilmektedir. *Ancylostoma caninum*, *A. ceylanicum*, *Uncinaria stenocephala* ve *Bunostomum flebotomum* gibi diğer türler daha az sıklıkla bu duruma dahil olmaktadır. Ayrıca *A. ceylanicum*, insanlarda bariz bağırsak enfeksiyonlarına neden olduğu bilinen tek zoonotik kancalı kurttur. Dünyanın farklı yerlerindeki insanlarda ve köpeklerde zoonotik *A. ceylanicum*'un moleküler tanısını inceleyen bir dizi çalışma rapor edilmiştir (Traub, 2013; Inpankaew vd., 2014; Traub vd., 2014; Gordon vd., 2017; Smout vd., 2017). *Ancylostoma caninum* kancalı kurtlar arasında en yaygın bulunması olmasına rağmen, insanlarda nadiren eozinofilik enterite neden olmaktadır (Murphy ve Spickler, 2013). Köpek ve kedilerin çeşitli antinematod ilaçlar ile düzenli olarak parazitlerden arındırılması, insanlarda enfeksiyon riskini azaltabilmektedir (CDC, 2023). Ancak köpeklerde hâlihazırda kullanılan pyrantel gibi bazı ilaçlarda direnç gözlemlenmiştir (Murphy ve Spickler, 2013). Bu nedenle probiyotikler gibi yeni kontrol yaklaşımlarının ilave edilmesi kancalı kurtlara karşı sürdürülebilir bir koruma sağlayabilecek olduğunu düşündürmektedir (Rade, 2018). *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum* ve *L. delbrueckii* suşlarının her birinden 1×10^6 CFU'luk dozda hazırlanan probiyotik preparatının *Ancylostoma caninum* ile doğal olarak enfekte köpeklerde kullanılmasının yaklaşık %90 civarında yumurta sayısını azalttığı ve canine ancylostomiasis kontrolünde önemli bir etki gösterdiği, ayrıca lökosit ve lenfosit sayılarında da bir artış olduğu rapor edilmiştir (Coelho vd., 2013). *Strongyloides venezuelensis* ile enfekte farelerde 2×10^9 CFU dozunda *Bifidobacterium animalis* 04450B suşunun kullanılması ile yetişkin parazitlerde %33 ve yumurta üretiminde %21 azalma ile çok daha düşük bir yanıt ortaya çıkardığı sonucuna varılmıştır (Oliveira-Sequeira vd., 2014).

1.2. Çiftlik Hayvanlarında Görülen Helmintlere Karşı Probiyotiklerin Kullanımı

İnsan ve zoonotik helmintlere karşı probiyotik kullanımı ile ilgili literatürde daha fazla araştırma bulunmasına karşın çiftlik hayvanlarında günümüze kadar helmintlere karşı kullanılan probiyotikler ile ilgili sınırlı olan gelişmeler aşağıda özetlenmeye çalışılmıştır.

Helmint enfeksiyonları otlayan hayvanlarda, özellikle de küçükbaş hayvanlarda en ciddi sağlık sorunu olarak bilinmektedir (Morgan vd., 2019). Abomasal nematod türlerinden olan *Haemonchus contortus* veya *Teladorsagia circumcincta* ile oluşan enfeksiyonlar anemi veya yetersiz beslenmeye neden olmaktadır. Ayrıca klinik haemonhosis genç veya bağımsızlık sistemi zayıf hayvanlar için ölümcül olabilmektedir (Charlier vd., 2018). *Trichostrongylus* veya *Cooperia* spp. gibi bağırsak nematodları şiddetli ishal gibi bir klinik bulgunun yanında büyüme hızını düşürmekte ve et ile yün üretimini azaltabilmektedir. Benzer şekilde sığırlarda abomasal parazitlerden *Ostertagia ostertagi*, hayvanın büyümesini ve süt üretimini azaltan kronik bir enfeksiyona neden olabilmektedir (Charlier vd., 2020). Aşısı yalnızca lokal olarak uygulanan *H. contortus* dışında, kontrol yalnızca az sayıda kimyasal ilaç sınıfıyla tedaviye dayanmaktadır (Morgan vd., 2019). Tüm ilaç sınıflarına karşı direnç rapor edilmiştir. Daha eski benzimidazol ve makrosiklik lakton (ML) ilaç gruplarında da direnç son derece yaygındır ve bilinen en yeni sınıf ilaçlara karşıda (amino-asetonitril türevleri) hâlihazırda direnç tespit edilmiştir (Sangster vd., 2018). Ruminantlardaki duruma benzer şekilde, enfeksiyon merada otlayan atlarda da yaygındır. Esas olarak *Cyathostominlere* bağlı olarak, *Parascaris equorum* ve yerel bölgelerde *Strongylus vulgaris*, *Cyathostominler* ve *P. equorum*'a karşı da çoklu ilaç dirençleri bildirilmiştir (Raza vd., 2018).

Domuzlarda *Ascaris suum*, *Oesophagostomum dentatum* ve *Trichuris suis* enfeksiyonları yaygındır. Bu durum özellikle gelişmekte olan ülkelerde aynı zamanda gelişmiş ülkelerde domuz eti üretiminin küçük ama artan bir kısmını oluşturan dış ortamda üretim yapılan işletmelerde tehdit oluşturmaktadır (Roepstorff vd., 2011). Hijyen koşullarının iyi olmasına rağmen *A. suum* ve *O. dentatum* entansif işletmelerde de yüksek oranlarda bulunabilmektedir (Haugegaard, 2010; Vlaminck vd., 2015). *Trichuris suis* entansif yapılan sürülerde daha yaygın gözlenir ve mukohemorajik ishale neden olma potansiyeli ile dikkat çekmesi yanında salgınlar meydana geldiği zaman ölüm de gözlenmektedir (Thienpont vd., 1982; Williams vd., 2021). Ruminantlar ve atlarla karşılaştırıldığında, domuz helmintlerinde ilaç direncinin daha az yaygın olduğu görülmektedir. Fakat *O. dentatum*'da benzimidazollere,

levamizole ve ivermektine karşı direnç bildirilmiştir. Ayrıca geleneksel olarak işletilen domuz çiftliklerinde antelmintik ilaçların yüksek kullanımı göz önüne alındığında ilaçlara direncin önümüzdeki yıllarda artacağı tahmin edilmektedir (Gerwert vd.,2002; Macrelli vd., 2019).

Abomasal enfeksiyonlara neden olan trichostrongil nematodlardan koyun ve keçilerde *Haemonchus contortus* ve *Teladorsagia circumcincta*, sığırlarda *Ostertagia ostertagi* mide epitelinin sekretuar aktivitelerindeki değişikliklerle karakterize olup, abomazal pH'nın artmasına (~2'den > 6'ya) ve hipergastrinemiye neden olurlar (Nicholls vd., 1987; Purewal vd., 1997; Simcock vd., 1999). Bakteri kültürüne dayanan ilk çalışmaların, yüksek abomasal pH'nın anaerobik bakteri popülasyonunun artmasıyla ilişkili olduğunu bildirilmiştir (Nicholls vd., 1987; Simcock vd., 1999). Bu nedenle son zamanlarda bakteriyel 16S rRNA geninin dizilimi, trichostrongil nematodlar ile enfekte olmuş çiftlik hayvanlarının abomasumunda kolonize olan mikrobiyotanın bileşimindeki niteliksel ve niceliksel değişikliklerin potansiyel metabolik ve patofizyolojik sonuçlarını daha iyi anlamak için araştırmalar yapılmıştır. Özellikle *O. ostertagi* ile yeniden enfeksiyonun ardından kısmen bağışıklık kazanmış sığırlarda yürütülen bir çalışma, enfeksiyondan önce ve sonra abomasal mikrobiyota yapısında ihmal edilebilir farklılıklar olduğunu ve mikrobiyal alfa⁴ çeşitliliğinde veya tanımlanan bakteri taksonlarının herhangi birinde önemli bir değişiklik olmadığını bildirmiştir. Bu sonuç, yazarlara, kısmen bağışıklığa sahip hayvanların, parazit enfeksiyonlarının varlığında abomasal mikrobiyal ekosistemin ve dolayısıyla mide fonksiyonlarının stabilitesini koruma yeteneğini geliştirebileceği hipotezini öne sürmesine yol açmıştır (Li vd., 2011). *Haemonchus contortus* enfeksiyonunun ardından saf keçilerin abomasumunda (Li vd., 2016) ve *T. circumcincta* ile enfekte olmuş kuzuların dışkı örneklerinde mikrobiyal alfa çeşitliliğinin değişmediğini bildirilmiştir (Cortes vd., 2020). Bu da, parazitlere daha önce maruz kalmaktan ve koruyucu bağışıklık gelişiminden bağımsız olarak henüz bilinmeyen diğer faktörlerin, omurgalı midesinde yaşayan helmintler ve bakteriler arasındaki etkileşime katılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, alfa çeşitliliği modifikasyonlarının olmamasına rağmen *H. contortus* ile enfekte olmuş keçilerin abomasal mikrobiyotasında ve *T. circumcincta* ile enfekte kuzuların dışkısında, bu hayvanların gastrointestinal (GI) kanalında çeşitli mikrobiyal taksonlarında değişiklikler tespit edilmiştir (Li vd., 2016; Cortes vd., 2020). Özellikle, *Prevotella* da dahil olmak üzere *Prevotellaceae* familyasına ait çeşitli cinsler, enfekte keçilerin abomasumunda (Li vd., 2016) bunun yanı sıra *T.*

4 **Alfa çeşitliliği;** Bağırsakta bulunan mikroorganizmalar arasındaki tür çeşitliliğini ifade eder. Sağlıklı ve esnek bir bağırsak mikrobiyotası için yüksek çeşitlilik ve zenginlik esastır.

circumcincta ile enfekte olmuş kuzuların dışkı örneklerinde yaygındır (Cortes vd., 2020). *Prevotella* cinsinin üyeleri, peptit parçalanması da dahil olmak üzere rumende bir dizi metabolik fonksiyona katılırlar (Matsui vd., 2000; Walker vd., 2005). Bu nedenle, nematod enfeksiyonunu takiben artan abomasal *Prevotella* yoğunluğunun, enfeksiyonla ilişkili protein eksikliğini ortadan kaldırmayı amaçlayan olası bir telafi edici mekanizmayı temsil ettiği varsayılmıştır (Li vd., 2016). Bununla birlikte, geviş getiren hayvanlarda mikrobiyota aracılı proteo ve peptidolizin çoğunluğunun rumende (Moran, 2005; Hartinger vd., 2018) meydana geldiği göz önüne alındığında, abomasal mikrobiyal floradaki helmintle ilişkili modifikasyonların konakçı protein metabolizmasının korunmasında oynadığı rol/roller belirsizliğini korumaktadır (Cortes vd., 2019 a-b).

Bağırsakta *Prevotella* türlerinin çoğalması ilginç bir şekilde lokal (örneğin bağırsak) (Heimesaat vd., 2006; Lucke vd., 2006; Elinav vd., 2011; Dillon vd., 2016) ve sistemik (Scher vd., 2013; Maeda vd., 2016) inflamasyonla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, protein metabolizmasındaki rollerine ek olarak, *Prevotella*'nın artan popülasyonlarının, gelişen larvaların neden olduğu iltihaplanmaya katkıda bulunabileceği makul/mantıklı görünmektedir (Cortes vd., 2020). Ayrıca *Prevotella* türlerinin yaygınlaşmasıyla birlikte azalan *H. contortus* ile enfekte olmuş keçilerin abomasumunda *Lachnospiraceae* familyasına ve özellikle *Butyrivibrio* cinsine ait bakteri popülasyonları tespit edilmiştir (Li vd., 2016). Bu bakterilerin, antiinflamatuvar özelliklere sahip kısa zincirli bir yağ asidi (SCFA) ⁵ olan bütiratı ürettikleri bilinmektedir (Brestoff ve Artis, 2013).

Cortes vd., (2019b), *T. circumcincta* ile mono-enfekte olmuş genç koyunlarda, dışkı alfa çeşitliliğinde herhangi bir değişiklik olmadığını ancak *Prevotella* spp. yoğunluğunda/bolluğunda önemli artışların rapor edildiğini bunun yanısıra patojenik olduğu varsayılan *Sutterella* spp. tespit edilmesi, gastrointestinal sistemin inflamatuvar durumu ve enfeksiyonun metabolik potansiyeli üzerinde zararlı bir etkisi olduğuna işaret etmektedir. Atlarda, bağırsak mikrobiyota zenginliğinin ve *Ruminococcus* ile *Lachnospiraceae* gibi karbonhidrat metabolizmasıyla ilişkili bakteri türlerinin dışkıdaki bolluğunun, cyathostomin enfeksiyonu sırasında baskılandığı ve enfekte hayvanlarda kilo alımının azalmasıyla birlikte olduğu da bildirilmiştir (Clark vd., 2018; Peachey vd., 2019). Bu çalışmaların aksine, ilaçla kısaltılmış enfeksiyonlarla seri aşılama yoluyla *O. ostertagi*'ye karşı bağışıklık kazandırılan sığırlar, enfeksiyona meydan okuyan bir tedavi sonrasında abomasal

5 **Short-chain fatty acids (SCFAs)**; Altıdan az karbon atomuna sahip yağ asitleri sıklıkla antiinflamatuvar ajanlar olarak ifade edilir.

mikrobiyota kompozisyonunda hiçbir değişiklik göstermemiştir (Li vd., 2011). Bu, larvaların bağışık hayvanlardan hızlı bir şekilde atılmasının, mikrobiyotadaki yetersiz değişikliklere bağlı olduğunu gösterebilmektedir. Aşı kaynaklı Th2-polarize bağışıklık değişikliklerinin de koyunlarda bağırsak mikrobiyotasında önemli bir değişikliğe neden olmadığı yönündeki raporlarla uyumlu bulunduğu bildirilmiştir (Cortes vd., 2020). Ancak *O. ostertagi*'nin erişkinlerine karşı bildirilen bir çalışma bulunmamakta bu nedenle de parazit ile hiç karşılaşmamış veya bu türe karşı bağışık hayvanlarda akut ve kronik enfeksiyonun farklı etkilerini tanımlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu da ifade edilmiştir (Williams vd., 2021).

Tüm bu çalışmalar, önemli varyasyonları kapsamakla birlikte, özellikle genç veya duyarlı hayvanlarda helmint enfeksiyonunun bağırsak mikrobiyotası üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Popülasyondaki *Ruminococcus* spp. 'deki azalmalar ve *Prevotella* spp.'deki artışlar gibi, birkaç temel taksonun sürekli olarak etkilendiği görülmektedir. Bu, sindirim dokusundaki parazit istilasını yansıtan besin metabolizmasındaki farklılıklarla birlikte mukozal epitelin tahribatına ve doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık tepkilerinin modülasyonuna bağlı olarak lokal inflamatuvar tepkilerdeki değişikliklerle ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Bu değişiklikler bağırsak mikrobiyotasında oluşan manipülasyonuna bağlı olarak parazit türlerine karşı yeni tedavi seçenekleri ortaya çıkabilmekte ve bu sırada helmint enfeksiyonu varsa konağın bağırsak mikrobiyotası kompozisyonuna manipüle etmeye çalışan diyet bileşenlerine karşı konağın reaksiyon gösterebileceği de ifade edilmektedir (Williams vd., 2021).

Kancalı kurtlardan *Necator americanus* ve *Ancylostoma duodenale*, yetişkin aşamasında omurgalı konaklarının ince bağırsağında yaşayan, kanla beslenen küçük nematodlardır; burada kancalı kurtlar mukozal yüzeye bağlanır ve kılcak damarları yırtmak için dişleri veya kesme plaklarını kullanırlar ve bu da ufakta olsa kronik kanamalara neden olmaktadır (Hotez vd., 2004). *Necator americanus* ve/veya *A. duodenale*'nin neden olduğu doğal enfeksiyonların insan konağının bağırsak mikrobiyotasının bileşimi üzerindeki etkileri çoğunlukla topraktan bulaşan helmintlerin endemik olduğu coğrafi bölgelerdeki bireylerde yapılan çalışmalarla değerlendirilmiştir (Lee vd., 2014; Martin vd., 2018; Rosa vd., 2018). Bu nedenle, bu tür enfeksiyonların genellikle birden fazla parazit türünü kapsadığı göz önüne alındığında, bağırsak mikrobiyal profillerinde gözlemlenen değişiklikleri tek tür kancalı kurt enfeksiyonlarına bağlamak mümkün değildir (Cortes vd., 2019b). Ancak bu durumun daha net anlaşılabilmesi için bağırsak mikrobiyotasında bulunan parazit türünün helmint enfeksiyonlarına karşı konağın göstermiş olduğu bağışıklık reaksiyonuna (baskılamasına) ilişkisi bakımından uygun deneysel

çalışmalar yapılması gerektiği düşüncesi ifade edilmektedir (Cortes vd., 2018). Farelerin kancalı kurdu olan *Nippostrongylus brasiliensis* ile deneysel olarak enfekte edilmiş farelerde yürütülen önemli bir çalışmada, bağırsak florasının helmint kaynaklı immun modülasyondaki rolüne ilişkin çıkarımlar sağlanmıştır. Özellikle, *N. brasiliensis* ile enfekte edilmiş farelerin ileal mikrobiyotası, önemli ölçüde beta⁶ çeşitliliği azalmış olarak tanımlanmış (karakterize edilmiş), artan *Lactobacillaceae* popülasyonlarının yanı sıra, *Turicibacteriaceae* ve *Candidatus arthromitus*'u (ikincisi bölümlenmiş ipliksi bakterilere aittir = SFB) popülasyonu azalmıştır. Özellikle, omurgalı konağın *N. brasiliensis*'e karşı bağışıklık oluşmasına Th2 aracılık etmesine bağlı olarak ince bağırsaktaki SFB popülasyonlarının azaldığı, bu durumda bağırsak mukus yapısında ve antimikrobiyal üretiminde IL-13 kaynaklı değişikliklere yol açtığı, peptitlerin ve proinflatuar IL-17 kodlayan transkriptlerin önemli ölçüde azaldığı ifade edilmiştir (Fricke vd., 2015). Enfeksiyonu takiben bağırsak mikrobiyota bileşimindeki değişiklikler, ince bağırsakta yaşayan bir helmint olan *Heligmosomoides polygyrus* ile deneysel olarak enfekte edilmiş farelerde incelenmiştir (Walk vd., 2010; Reynolds vd., 2014; Rausch vd., 2018; Su vd., 2018). Bununla birlikte, yutulan *H. polygyrus* larvaları, kemirgen konakların ince bağırsağının submukozasına nüfuz ettiğinden ve yetişkin solucanlar olarak lümeneye gelmeden önce iki kez gömlek değiştirdiğinden (Reynolds vd., 2012), *H. polygyrus* enfeksiyonunu takip eden bağırsak mikrobiyota bileşimi, kısmen bu parazitin yetişkin aşamalarının bağırsak lümeninde kolonizasyonu ile ilişkili olabildiği sonucunun çıkarıldığı ifade edilmiştir (Cortes vd., 2019b).

Hem insan hem de hayvan schistosomiasis modellerinde yapılan çalışmalar sonucunda; paraziter enfeksiyonların bağırsak mikrobiyal bileşimi üzerindeki etkisine ve/veya farklı proinflatuar bakterilerin hastalığın immünopatolojisindeki potansiyel rolüne dikkat çekmiştir (Jenkins vd., 2018; Schneeberger vd., 2018; Zhao vd., 2019). Ayrıca, schistosomiasis enfeksiyonu bulunan mikrobiyotanın pro-inflatuar profili yumurtanın bağırsak duvarındaki göçünden kaynaklandığını düşündürürken (Jenkins vd., 2018; Zhao vd., 2019), hepatik bozuklukların ise bağırsak mikrobiyotası yapısının ve bileşiminin büyük oranda etkilediği ifade edilmiştir (Wahlstrom, 2019). Bu nedenle, yumurtayla ilişkili karaciğer fibrozunun, enfekte olmuş konaklarda gözlenen bağırsak mikrobiyal disbiyozuna potansiyel katkısının göz ardı edilmemesi gerektiği bildirilmiştir (Cortes vd., 2019b).

6 **Beta çeşitliliği;** Çalışma grubu içi ve çalışma grubu arası mikrobiyal tür çeşitliliği arasındaki oranı ifade eder.

Bağırsak florası bileşimindeki değişiklikler, deneysel olarak *Ascaris suum* ile enfekte edilmiş domuzlarda ve bu türe filogenetik olarak benzeyen bir nematod türü olan *Toxocara cati* ile enfekte edilmiş kedilerde, bağırsak florası bileşimindeki değişikliklere bakılarak ifade edilmeye çalışılmıştır (Duarte vd., 2016; Williams vd., 2017). Domuzlarda *A. suum*'un neden olduğu akut enfeksiyonlarda, bağırsak mikrobiyal alfa çeşitliliğinde azalma ile birlikte *Succinivibrio* ve *Turicibacter* popülasyonlarında artış ve *Lactobacillus* popülasyonlarında düşüş olduğu tespit edilmiştir (Williams vd., 2017). Bununla birlikte enfekte domuzların proksimal kolonunda bağırsak mikrobiyotasından türetilen SCFA'ların konsantrasyonunda bir azalma olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç, kronik olarak *A. suum* ile enfekte olmuş domuzların dışkıında bahsedilen bileşimlerin popülasyon seviyelerinin arttığını bildiren Zaiss vd., (2015) tarafından elde edilen gözlemleriyle çeliştiği belirtilmiştir. Bunun sebebinin ise enfeksiyonun akut ve kronik (yani enfeksiyondan 14 ve 56 gün sonra) evreleri arasındaki farklılıkla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir (Williams vd., 2017).

Erişkin *Toxocara* türleri *Ascaris* türlerine benzer şekilde, son konağın bağırsak mukozasına tutunarak ve larvaları ince bağırsak mukozasını istila ederek somatik göçü takiben bağırsağa yerleşirler (Cortes vd., 2019b). *Toxocara cati* kaynaklı enfeksiyonların, *H. polygyrus* ve *S. mansoni* ile enfekte edilmiş farelerdeki durumu, *T. retortaeformis* ile enfekte edilmiş tavşanlara benzer şekilde olduğu farkedilmiş olup (Reynolds ve ark. 2014, Cattadori ve ark. 2016, Jenkins ve ark. 2018), Lactobacillales takımına ait bağırsak üyelerinin popülasyonlarının yoğun olmasıyla ilişkilendirildiği ifade edilmiştir (Cortes vd., 2019b).

Trematodlarla ilgili çalışmalar incelendiğinde, gıda kaynaklı bir trematod türü olan *Metagonimus yokogawai* ile enfekte olmuş farelerin bağırsağındaki mikrobiyal değişikliklerin incelendiği tek bir çalışma olduğu görülmüştür. Buna göre, enfekte olan fareler olmayanlarla karşılaştırılmış, enfekte farelerin sekal mikrobiyal alfa çeşitliliğinde önemli bir değişiklik tespit edilmemesine karşın beta çeşitliliğinde azalma meydana geldiği ifade edilmiştir (Kim ve ark. 2018). Bu da enfeksiyonun konak bağırsak mikrobiyotası üzerinde 'stabilize edici' bir etki gösterdiği şeklinde yorumlanmıştır (Cortes vd., 2018).

Skoleksinde bulunan dört çekmen aracılığıyla ince bağırsak mukozasına tutunan *Hymenolepis diminuta*'nın konağın bağırsağında büyük bir rahatsızlığa neden olmadığı bildirilmiştir (Levinson, 2016). Bağırsak mikrobiyal bileşimindeki değişiklikler, bu siklofilid sestod türünün deneysel olarak enfekte edilmiş sıçanlarda yürütülen çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Bu çalışmalardan, hem enfeksiyondan etkilenen spesifik bağırsak

mikrobiyal bileşen türler hem de bunun sonucunda oluşan değişiklikler değerlendirilmiş birbirinden farklı önemli sonuçlar ortaya çıktığı ifade edilmiştir (McKenney vd., 2015; Williamson vd., 2016; Wegener Parfrey vd., 2017; Pomajbikova vd., 2018). Bu araştırmaların çoğu, saf sığırlarda *H. diminuta* enfeksiyonunun ardından bağırsak mikrobiyal alfa çeşitliliğinde önemli bir değişiklik olmadığını bildirmiş olmasına rağmen kolitin deneysel indüksiyonunu takiben, *H. diminuta* enfeksiyonunun, enfekte olmamış sığırlara kıyasla bağırsak mikrobiyal alfa çeşitliliğinin hızlı bir şekilde restorasyonu ile ilişkili olduğunu gözlemleyen bir çalışmanın (Pomajbikova vd., 2018) bulunduğu bildirilmiştir. Bu bulgunun sonucuna göre seçilen GI helmintlerinin antiinflatuar özelliklerinin, kısmen de olsa, mikrobiyal alfa çeşitliliğinde bir artışı uyararak 'sağlıklı' bir bağırsak mikrobiyotaya fenotipine doğru bir değişimi teşvik etme yetenekleriyle bağlantılı olabileceği hipotezini desteklediği ifade edilmiştir (Broadhurst vd., 2012; Cantacessi vd., 2014; Giacomini vd., 2015; Giacomini vd., 2016).

Bunlara ek olarak, *H. diminuta* kolonizasyonunun, enterik bakteriyel enfeksiyonlar gibi inflammatuar uyarılara yanıt olarak bağırsak mikrobiyotasının stabilitesini destekleyebileceği öne sürülmüştür (Williamson vd., 2016). *Hymenolepis diminuta* ile enfekte olmuş hayvanlarda kolitin oluşmasının ardından mikrobiyotaya bileşiminde büyük bozulmalar tespit edilmiş; ancak bu çalışmalarda kullanılan deney protokolleri arasındaki önemli farklılıklar göz önüne alındığında (Williamson vd., 2016; Pomajbikova vd., 2018), doğrudan karşılaştırmaların yersiz olduğu hipotezi Pomajbiková vd., (2018) tarafından desteklenmemiştir.

Deneysel olarak *T. suis* ile enfekte edilmiş domuzların kolon mikrobiyotasında *Ruminococcus*, *Succinivibrio* ve *Oscillibacter* popülasyonlarının azalması, Paraprevotellaceae (Li vd., 2012; Wu vd., 2012) ve *Mucispirillum*'un (Li vd., 2012) popülasyonunun artması ile mikrobiyal ortamın yoğunluğu önemli ölçüde değişmiştir. Bu değişiklikler aynı zamanda *T. muris* ile kronik olarak enfekte olmuş farelerde de gözlenmiştir (Holm vd., 2015; Houlden vd., 2015). Bu türün gastrointestinal kanalın mukus tabakasını kolonileştirdiğinden (Robertson vd., 2005; Berry vd., 2012) dolayı enfeksiyon yayılımının artan mukus üretimine bağlı olduğu ifade edilmiştir (Li vd., 2012; Holm vd., 2015). *Trichuris muris* ile enfekte olmuş IL10 sinyal eksikliği olan farelerde *Mucispirillum* popülasyonunda ve müsin salgılayan goblet hücrelerinde azalma olduğunu bildirmiştir (Duque-Correa vd., 2019). Ayrıca, *T. suis* ile enfekte olmuş domuzların bağırsak mikrobiyotasındaki *Campylobacter* fazlalığı, enfekte olmamış kontrol farelerinin mikrobiyotasından önemli ölçüde daha yüksek olduğu, bu da parazit enfeksiyonlarının

domuzların patojenik *Campylobacter* kolonizasyonuna duyarlılığını artırıp artıramayacağı sorusunu gündeme getirdiği ifade edilmektedir (Wu vd., 2012). Daha yüksek miktarda *Campylobacter* türü aynı zamanda atların bağırsak mikrobiyotasında da yapılan çalışmalarla bildirilmiştir (Clark vd., 2018; Peachey vd., 2019). Atların kalın bağırsağında yaşayan nematodların etkisi, yani *Cyathostominae*'nin bağırsak mikrobiyota bileşimi üzerindeki etkisi yakın zamanda kronik olarak enfekte olmuş yetişkin kısraklardan (Peachey vd., 2018) ve akut cyathostominosisli taylardan (Peachey vd., 2019) alınan dışkı örnekleri kullanılarak araştırılmıştır. Cyathostomin larvaları yutulduktan sonra atların kalın bağırsak mukozasını istila eder ve içinde kist yapar ve daha sonra bağırsak lümeninde erişkin erkek ve dişilere doğru gelişmelerini tamamlarlar (Corning, 2009). Bağırsak mikrobiyal zenginliğinin azalması akut hastalıkla ilişkilendirilirken parazitlenmiş genç hayvanlardaki enfeksiyonda, kronik olarak enfekte olmuş yetişkinlerde bağırsak mikrobiyal alfa çeşitliliğinin arttığı ifade edilmiştir (Peachey vd., 2018; Peachey vd., 2019). Bu durum, konak-parazit ikilisi arasında parazit aracılı değişikliklerin bağırsak mikrobiyota bileşiminin, bu helmintlere karşı oluşturulan bağışıklık tepkilerindeki yaşa dayalı değişikliklere göre farklılaştığını göstermediği ifade edilmiştir. Tabii bu durumun daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı testlerin yapılması gerektiği de bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, antelmintik tedavinin hem yavrularda hem de yetişkin atlarda cyathostomin tedavi edilmesinin ardından dışkı mikrobiyal alfa çeşitliliğinde hızlı ve geçici bir azalma olduğu ifade edilmiştir (Walshe vd., 2019). Yetişkin ve genç hayvanlarda cyathostomin enfeksiyonu sırasında yoğunluğu değişen mikrobiyal popülasyonların karşılaştırmalı analizleri, bağırsak mikrobiyota bileşimindeki bileşimsel değişikliklerin de enfeksiyonun aşamasıyla bağlantılı olabileceğini düşündürdüren ifadeler kullanılmıştır (Peachey vd., 2018; Peachey vd., 2019). Özellikle kronik enfeksiyonlarda, *Elusimicrobia* ve Deltaproteobakteri popülasyonlarının artması ve *Methanomicrobia*'nın azalmasıyla ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Peachey vd., 2018). Bunların aksine akut enfeksiyonlarda her ikisi de *Clostridia* sınıfına ait olan Eubacteriaceae'lerin sayısı artmasına karşı Lachnospiraceae'lerin azalmasıyla bağlantılı olduğu ifade edilmiştir (Peachey vd., 2019). İlginç bir şekilde, *T. muris* enfeksiyonunun kemirgen modellerinde yapılan önceki gözlemlere uygun olarak enfekte bir yaşlı hayvanların bağırsak mikrobiyotasında da *Prevotella* popülasyonunun azaldığı gözlenmiş (Berry vd., 2012), diğer taraftan bu parazitlere karşı doğal direnci olan hayvanlarla karşılaştırıldığında, Strongyle enfeksiyonuna duyarlı atların bağırsak mikrobiyotasında Lachnospiraceae popülasyonunun azaldığı bildirilmiştir (Clark vd., 2018). Özellikle, *Lachnospiraceae*

populasyonlarındaki azalmaların nedeninin, *H. contortus* ile enfekte olmuş keçilerin abomasal iltihaplanmasında kısmen rol almasından kaynaklanabileceğini şeklinde ifade edilmiştir (Li vd., 2016).

2. SONUÇ

İnsan ve hayvanların bağırsaklarında patojenlerin neden olduğu zararlardan koruyarak konakların sağlığını olumlu yönde etkilediğini gördüğümüz probiyotiklerin, güvenlik konusu baştan sona henüz bilimsel olarak incelenmemiştir. Özellikle çiftlik hayvanlarında bulunan helmint türlerine karşı yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Probiyotiklerin helmintlerden kaynaklı hastalıklar üzerine yararlı veya zararlı etkisinin tam olarak ispatı için bu konu üzerinde daha çok araştırma yapılmasının gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Abdel-Salam, A.M., Ammar, N., Abdel-Hamid, A.Z. (2008). Effectiveness of probiotic labneh supplemented with garlic or onion oil against *Schistosoma mansoni* in infected mice. *Int J Dairy Sci*, 3(2): 97-104. <https://doi.org/10.1007/s12639-014-0586-4>
- Akdemir, C. (2010). Visceral larva migrans among children in Kütahya (Turkey) and an evaluation of playgrounds for *T. canis* eggs. *Turk J Pediatr*, 52(2): 158-162.
- Alexander, M., Turnbaugh, P.J. (2020). Deconstructing mechanisms of diet-microbiome-immune interactions. *Immunity*, 53(2): 264-276. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.07.015>
- Aranzamendi, C., Sofronic-Milosavljevic, L., Pinelli, E. (2013). Helminths: immunoregulation and inflammatory diseases—which side are *Trichinella* spp. and *Toxocara* spp. on? *J Parasitol Res*, 2013: 329438. <https://doi.org/10.1155/2013/329438>
- Arizono, N., Yoshimura, Y., Tohzaka, N., Yamada, M., Tegoshi, T., Onishi, K., Uchikawa, R. (2010). Ascariasis in Japan: is pig-derived *Ascaris* infecting humans? *Jpn J Infect Dis*, 63(6): 447-448. PMID: 21099099
- Avcioglu, H., Burgu, A. (2008). Seasonal prevalence of *Toxocara* ova in soil samples from public parks in Ankara, Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis*, 8(3): 345-350. <https://doi.org/10.1089/vbz.2007.0212>.
- Aydın, M.F. (2020). Presence of *Toxocara* sp. and other zoonotic parasites ova in children's playground in Karaman, Turkey. *Turk Parazitol Derg*, 44(1): 17-20. <https://doi.org/10.4274/tpd.galenos.2020.6256>
- Bar, A.K., Phukan, N., Pinheiro, J., Simoes-Barbosa, A. (2015). The interplay of host microbiota and parasitic protozoans at mucosal interfaces: implications for the outcomes of infections and diseases. *PLoS Negl Trop Dis*, 9(12): e0004176. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004176>
- Basualdo, J., Sparo, M., Chiodo, P., Ciarmela, M., Minvielle, M. (2007). Oral treatment with a potential probiotic (*Enterococcus faecalis* CECT 7121) appears to reduce the parasite burden of mice infected with *Toxocara canis*. *Ann Trop Med Parasitol*, 101(6): 559-562. <https://doi.org/10.1179/136485907X193824>
- Bendall, R.P., Barlow, M., Betson, M., Stothard, J.R., Nejsum, P. (2011). Zoonotic ascariasis, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*, 17(10): 1964-1966. <https://doi.org/10.3201/eid1710.101826>
- Benzel, F., Erdur, H., Kohler, S., Frentsch, M., Thiel, A., Harms, L., Wandinger, K.P., Rosche, B. (2012). Immune monitoring of *Trichuris suis* egg therapy in multiple sclerosis patients. *J Helminthol*, 86(3): 339-347. <https://doi.org/10.1017/S0022149X11000460>

- Berrilli, F., Di Cave, D., Cavallero, S., D'Amelio, S. (2012). Interactions between parasites and microbial communities in the human gut. *Front Cell Infect Microbiol*, 2: Article 141. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2012.00141>
- Berry, D., Schwab, C., Milinovich, G., Reichert, J., Ben Mahfoudh, K., Decker, T., Engel, M., Hai, B., Hainzl, E., Heider, S., Kenner, L., Müller, M., Rauch, I., Strobl, B., Wagner, M., Schleper, C., Urich, T., Loy, A. (2012). Phylotype-level 16S rRNA analysis reveals new bacterial indicators of health state in acute murine colitis. *ISME J*. 6: 2091-2106. <https://doi.org/10.1038/ismej.2012.39>
- Bethony, J., Brooker, S., Albonico, M., Geiger, S. M., Loukas, A., Diemert, D., Hotez, P. J. (2006). Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *The Lancet*, 367(9521): 1521-1532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68653-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68653-4)
- Blander, J.M., Longman, R.S., Iliiev, I.D., Sonnenberg, G.F., Artis, D. (2017). Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol*, 18: 851-860. <https://doi.org/10.1038/ni.3780>
- Bozkurt, Ö., Yıldırım, A., İnci, A., Çiloğlu, A., Bişkin, Z., Düzü, Ö. (2012). Kayseri ili parklarında bulunan oyun alanlarının askarit türleri ile kontaminasyonunun parazitolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılması. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*, 18 (Suppl-A): A175-A180. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2012.6104>
- Brestoff, J.R., Artis, D. (2013). Commensal bacteria at the interface of host metabolism and the immune system. *Nat Immunol*, 14(7): 676-684. <https://doi.org/10.1038/ni.2640>
- Broadhurst, M.J., Ardeshtir, A., Kanwar, B., Mirpuri, J., Gundra, U.M., Leung, J.M., Wiens, K.E., Vujkovic-Cvijin, I., Kim, C.C., Yarovinsky, F., Lercche, N.W., McCune, J.M., Loke, P. (2012). Therapeutic helminth infection of macaques with idiopathic chronic diarrhea alters the inflammatory signature and mucosal microbiota of the colon. *PLOS Pathog*, 8(11): e1003000. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003000>
- Bron, P.A., Kleerebezem, M., Brummer, R.J., Cani, P.D., Mercenier, A., MacDonald, T.T., Garcia-Rodenas, C.L., Wells, J.M. (2017). Can probiotics modulate human disease by impacting intestinal barrier function?. *Br J Nutr*, 117(1): 93-107. <https://doi.org/10.1017/S0007114516004037>
- Bruschi F, Chiumiento, L. (2011). *Trichinella* inflammatory myopathy: host or parasite strategy? *Parasites Vectors*, 4 (1): Article no 42. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-4-42>
- Butel, M. J. (2014). Probiotics, gut microbiota and health. *Med Mal Infect*, 44(1): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.10.002>
- Cantacessi, C., Giacomin, P., Croese, J., Zakrzewski, M., Sotillo, J., McCann, L., Nolan, M.J., Mitreva, M., Krause, L., Loukas, A. (2014). Impact of

- experimental hookworm infection on the human gut microbiota. *J Infect Dis*, 210(9): 1431-1434. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu256>
- Cattadori, I.M., Sebastian, A., Hao, H., Katani, R., Albert, I., Eilertson, K.E., Mitchell, S. (2016). Impact of helminth infections and nutritional constraints on the small intestine microbiota. *PLoS One*, 11(7): e0159770. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159770>
- CDC, "Parasites-Hookworm," <http://www.cdc.gov/parasites/hookworm/index.html> Ekim, 2023.
- CDC, "Trichuriasis (also known as Whipworm Infection)," <https://www.cdc.gov/parasites/whipworm/> retrieved on Ekim 2023.
- Charlier, J., Höglund, J., Morgan, E.R., Geldhof, P., Vercruysse, J., Claerebout, E. (2020). Biology and Epidemiology of Gastrointestinal Nematodes in Cattle. *Vet Clinics North America*, 36(1): 1-15.
- Charlier, J., Thamsborg, S.M., Bartley, D.J., Skuce, P.J., Kenyon, F., Geurden, T., Hoste, H., Williams, A.R., Sotiraki, S., Höglund, J., Chartier, C., Geldhof, P., van Dijk, J., Rinaldi, L., Morgan, E. R., von Samson-Himmelstjerna, G., Vercruysse, J., Claerebout, E. (2018). Mind the gaps in research on the control of gastrointestinal nematodes of farmed ruminants and pigs. *Transboundary Emerg Dis*, 65(S1): 217-234. <https://doi.org/10.1111/tbed.12707>
- Chiodo, P.G., Sparo, M.D., Pezzani, B.C., Minvielle, M.C., Basualdo, J.A. (2010). In vitro and in vivo effects of *Enterococcus faecalis* CECT7121 on *Toxocara canis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 105(5): 615-620. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762010000500003>
- Clark, A., Salle, G., Ballan, V., Reigner, F., Meynadier, A., Cortet, J., Koch, C., Riou, M., Blanchard, A., Mach, N. (2018). Strongyle infection and gut microbiota: profiling of resistant and susceptible horses over a grazing season. *Front Physiol*, 9: Article 272. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00272>
- Coêlho, M.D.G., Coêlho, F.A.D.S., Mancilha, I.M.D. (2013). Probiotic therapy: a promising strategy for the control of canine hookworm. *J Parasitol Res*, 2013: Article ID 430413. <https://doi.org/10.1155/2013/430413>
- Collins, N., Belkaid, Y. (2022). Control of immunity via nutritional interventions. *Immunity*, 55: 210-223. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.01.004>
- Corning, S. (2009). Equine cyathostomins: a review of biology, clinical significance and therapy. *Parasit Vectors*, 2 (Suppl 2): S1. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-2-S2-S1>
- Cortes, A., Peachey, L.E., Scotti, R., Jenkis, T.P., Cantacessi, C. (2019a). Helminths and microbes within the vertebrate gut – not all studies are created equal. *Parasitology*, 146(11): 1371-1378. <https://doi.org/10.1017/S003118201900088X>

- Cortes, A., Peachey, L.E., Scotti, R., Jenkis, T.P., Cantacessi, C. (2019b). Helminth microbiota cross-talk-a journey through the vertebrate digestive system. *Mol Biochem Parasitol*, 233:111222. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2019.111222>
- Cortes, A., Toledo, R., Cantacessi, C. (2018). Classic models for new perspectives: delving into helminth-microbiota-immune system interactions. *Trends Parasitol*, 34(8):640–654. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.05.009>
- Cortes, A., Wills, J., Su, X., Hewitt, R.E., Robertson, J., Scotti, R., Price, D.R.G., Bartley, Y., McNeilly, T.N., Krause, L., Powell, J.J., Nisbet, A.J., Cantacessi C. (2020). Infection with the sheep gastrointestinal nematode *Teladorsagia circumcincta* increases luminal pathobionts. *Microbiome*, 8(1): 60. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00818-9>
- de Avila, L.F.D.C., De Leon, P.M.M., De Moura, M.Q., Berne, M.E.A., Scaini, C.J., Leivas Leite, F.P. (2016). Modulation of IL-12 and IFN γ by probiotic supplementation promotes protection against *Toxocara canis* infection in mice. *Parasit Immunol*, 38(5): 326-330. <https://doi.org/10.1111/pim.12314>
- de Avila, L.F.D.C., Telmo, P.D.L., Martins, L.H.R., Glaeser, T.A., Conceição, F.R., Leite, F.P. L., Scaini, C.J. (2013). Protective effect of the probiotic *Saccharomyces boulardii* in *Toxocara canis* infection is not due to direct action on the larvae. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 55(5): 363-365. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652013000500012>
- De Fatima Macedo Santos, J., Vasconcelos, J., De Souza, J.R., De Medeiros Coutinho, E., Montenegro, S.M.L., Azevedo Ximemes, E. (2004). The effect of *Zymomonas mobilis* culture on experimental *Schistosoma mansoni* infection. *Rev Soc Bras Med Trop*, 37(6): 502-504. <https://doi.org/10.1590/s0037-86822004000600015>
- Dea-Ayuela, M.A., Rama-Iñiguez, S., Bolás-Fernandez, F. (2008). Enhanced susceptibility to *Trichuris muris* infection of B10Br mice treated with the probiotic *Lactobacillus casei*. *Int Immunopharmacol*, 8(1): 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2007.10.003>
- Del Coco, V.F., Sparo, M.D., Sidoti, A., Santín, M., Basualdo, J.A., Córdoba, M.A. (2016). Effects of *Enterococcus faecalis* CECT 7121 on *Cryptosporidium parvum* infection in mice. *Parasitol Res*, 115(8): 3239–3244. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-5087-1>
- Despommier, D. (2003). Toxocariasis: clinical aspects, epidemiology, medical ecology, and molecular aspects. *Clin Microbiol Rev*, 16(2): 265-272. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.2.265-272.2003>
- Dillon, S.M., Lee, E.J., Kotter, C.V., Austin, G.L., Gianella, S., Siewe, B., Smith, D.M., Landay, A.L., McManus, M.C., Robertson, C.E., Frank, D.N., McCarter, M.D., Wilson, C.C. (2016). Gut dendritic cell activation links an altered colonic microbiome to mucosal and systemic T-cell

- activation in untreated HIV-1 infection. *Mucosal Immunol*, 9(1): 24-37. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.33>
- Duarte, A.M., Jenkins, T.P., Latrofa, M.S., Giannelli, A., Papadopoulos, E., de Carvalho, L.M., Nolan, M.J., Otranto, D., Cantacessi, C. (2016). Helminth infections and gut microbiota - a feline perspective. *Parasit Vectors*, 9(1): 625. <https://doi.org/10.1186/s13071-016-1908-4>
- Duque-Correa, M.A., Karp, N.A., McCarthy, C., Forman, S., Goulding, D., Sankaranarayanan, G., Jenkins T.P., Reid A.J., Cambridge E.L., Reviriego C.B.; Sanger Mouse Genetics Project; 3i consortium; Müller W., Cantacessi C., Dougan G., Richard K Grensis R.K., Berriman, M. (2019). Exclusive dependence of IL-10R α signalling on intestinal microbiota homeostasis and control of whipworm infection. *PLoS Pathog*, 15(1): e1007265. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007265>
- Dvornoznakova, E., Buckova, B., Hurnikova, Z., Revajova, V., Laukova, A. (2016). Effect of probiotic bacteria on phagocytosis and respiratory burst activity of blood polymorphonuclear leukocytes (PMNL) in mice infected with *Trichinella spiralis*. *Vet Parasitol*, 231: 69-76. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.07.004>
- El Temsahy, M.M., Ibrahim, I.R., Mossallam, S.F., Mahrous, H., Bary, A.A., Salam, S.A.A. (2015). Evaluation of newly isolated probiotics in the protection against experimental intestinal trichinellosis. *Vet Parasitol*, 214 (3-4): 303-314. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.08.029>
- Elinav, E., Strowig, T., Kau, A.L., Henao-Mejia, J., Thaiss, C.A., Booth, C.J., Peaper, D.R., Bertin, J., Eisenbarth, S.C., Gordon, J.I., Flavell, R.A. (2011). NLRP6 inflammasome regulates colonic microbial ecology and risk for colitis. *Cell*, 145(5): 745-757. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.04.022>
- Else, K.J., Keiser, J., Holland, C.V., Grensis, R.K., Sattelle D.B., Fujiwara R.T, Bueno, L.L., Asaolu S.O., Sowemimo O.A., Cooper, P.J. (2020). Whipworm and roundworm infections. *Nat Rev Dis Primers*, 6(1): 44. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0171-3>
- Erol, U., Altay, K., Şahin, Ö.F, Urhan, O.F (2021). Investigation of zoonotic helminths in children's playgrounds in Sivas province. *Etlik Vet Mikrobiyol Derg*, 32(2): 124-129. <https://doi.org/10.35864/evmd.999894>
- Fan, C., Lan, H., Hung, C., Chung, W., Liao, C. (2004). Sero-epidemiology of *Toxocara canis* infection among mountain aboriginal adults in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg*, 71(2): 216-221. PMID: 15306714
- Finkelstein, J.L., Schleinitz, M.D., Carabin, H., McGarvey, S.T. (2008). Decision-model estimation of the age-specific disability weight for schistosomiasis japonica: a systematic review of the literature. *PLoS Negl Trop Dis*, 2(3): e158. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000158>

- Flay, K.J., Hill, F.I., Muguiro, D.H. (2022). A review: *Haemonchus contortus* infection in pasture-based sheep production systems, with a focus on the pathogenesis of anaemia and changes in haematological parameters. *Animals*, 12(10): 1238. <https://doi.org/10.3390/ani12101238>
- Fox, N.J., Smith, L.A., Houdijk, J.G.M., Athanasiadou, S., Hutchings, M.R. (2018). Ubiquitous parasites drive a 33% increase in methane yield from livestock. *Int J Parasitol*, 48(13): 1017-1021. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2018.06.001>
- Franz, C.M., Huch, M., Abriouel, H., Holzapfel, W., Gálvez, A. (2011). Enterococci as probiotics and their implications in food safety. *Int J Food Microbiol*, 151(2): 125-140. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2011.08.014>
- Fricke, W.F., Song, Y., Wang, A.J., Smith, A., Grinchuk, V., Mongodin, E., Pei, C., Ma, B., Lu, N., Urban, J.F., Jr, Shea-Donohue, T., Zhao, A. (2015). Type 2 immunity-dependent reduction of segmented filamentous bacteria in mice infected with the helminthic parasite *Nippostrongylus brasiliensis*. *Microbiome*, 3: 40. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0103-8>
- Gerwert, S., Failing, K., Bauer, C. (2002). Prevalence of levamisole and benzimidazole resistance in *Oesophagostomum* populations of pig-breeding farms in North Rhine-Westphalia, Germany. *Parasitol Res*, 88(1): 63-68. <https://doi.org/10.1007/s004360100507>
- Ghanem, K.Z., Abdel-Salam, A.M., Magharby, A.S. (2005). Immunoprophylactic effect of probiotic yoghurt feeding on *Schistosoma mansoni*-infected mice. *Pol J Food Nutr Sci*, 55(2): 123-126.
- Giacomin, P., Zakrzewski, M., Croese, J., Su, X., Sotillo, J., McCann, L., Navarro, S., Mitreva, M., Krause, L., Loukas, A., Cantacessi, C. (2015). Experimental hookworm infection and escalating gluten challenges are associated with increased microbial richness in celiac subjects. *Sci Rep*, 5: 13797. <https://doi.org/10.1038/srep13797>
- Giacomin, P., Zakrzewski, M., Jenkins, T. P., Su, X., Al-Hallaf, R., Croese, J., de Vries, S., Grant, A., Mitreva, M., Loukas, A., Krause, L., Cantacessi, C. (2016). Changes in duodenal tissue-associated microbiota following hookworm infection and consecutive gluten challenges in humans with coeliac disease. *Sci Rep*, 6(1): 36797. <https://doi.org/10.1038/srep36797>
- Gordon, C., Kurscheid, J., Jones, M., Gray, D., McManus, D. (2017). Soil-transmitted helminths in Tropical Australia and Asia. *Trop Med Infect Dis*, 2(4): 56. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed2040056>
- Gottstein, B., Pozio, E., Nockler, K. (2009). Epidemiology, diagnosis, treatment, and control of trichinellosis. *Clin Microbiol Rev*, 22(1): 127-145. <https://doi.org/10.1128/CMR.00026-08>
- Hartinger, T., Gresner, N., Südekum, K.H. (2018). Does intra-ruminal nitrogen recycling waste valuable resources? A review of major players and their

- manipulation. *J. Anim. Sci. Biotechnol*, 9: 33. <https://doi.org/10.1186/s40104-018-0249-x>
- Haugegaard, J. (2010). Prevalence of nematodes in Danish industrialized sow farms with loose housed sows in dynamic groups. *Vet Parasitol*, 168(1-2): 156-159. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.10.009>
- Heimesaat, M.M., Bereswill, S., Fischer, A., Fuchs, D., Struck, D., Niebergall, J., Jahn, H.K., Dunay, I.R., Moter, A., Gescher, D.M., Schumann, R.R., Göbel, U.B., Liesenfeld, O. (2006). Gram-negative bacteria aggravate murine small intestinal Th1-type immunopathology following oral infection with *Toxoplasma gondii*. *J Immunol*, 177(12): 8785-8795. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.177.12.8785>
- Helmbj, H. (2015). Human helminth therapy to treat inflammatory disorders-where do we stand? *BMC Immunology*, 16: 12. <https://doi.org/10.1186/s12865-015-0074-3>
- 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. *Nat Rev Dis Primers*, 11(8): 506-514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>
- Hoeningl, M., Seeber, K., Valentin, T., Zollner-Schwetz, I., Krause, R. (2012). Pulmonary ascariasis in patients from wealthy countries: shift in epidemiology? *Int J Infect Dis*, 16(12): e888. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.05.1028>
- Holm, J. B., Sorobetea, D., Kiilerich, P., Ramayo-Caldas, Y., Estellé, J., Ma, T., Svensson-Frej, M. (2015). Chronic *Trichuris muris* infection decreases diversity of the intestinal microbiota and concomitantly increases the abundance of Lactobacilli. *PloS one*, 10(5): e0125495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125495>
- Hotez, P.J., Alvarado, M., Basáñez, M.G., Bolliger, I., Bourne, R., Boussinesq, M., Brooker, S.J., Brown, A.S., Buckle, G., Budke, C.M., Carabin, H., Coffeng, L.E., Fèvre, E.M., Fürst, T., Halasa, Y.A., Jasrasaria, R., Johns, N.E., Keiser, J., King, C.H., Lozano, R., Naghavi, M. (2014). The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. *PLoS Negl Trop Dis*, 8(7): e2865. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002865>
- Hotez, P.J., Brooker, S., Bethony, J.M., Bottazzi, M.E., Loukas, A., Xiao, S. (2004). Hookworm infection. *N Engl J Med*, 351(8): 799-807. <https://doi.org/10.1056/NEJMra032492>
- Hotez, P.J., Fenwick, A. (2009). Schistosomiasis in Africa: an emerging tragedy in our new global health decade. *PLoS Negl Trop Dis*, 3(9), e485.

- Houlden, A., Hayes, K.S., Bancroft, J.J., Worthington, P., Wang, R.K., Grencis, Roberts SI. (2015). Chronic *Trichuris muris* infection in C57BL/6 mice causes significant changes in host microbiota and metabolome: effects reversed by pathogen clearance. *PLoS One*, 10 (5): e0125945. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125945>
- Inobaya, M.T., Olveda, R.M., Chau, T.N., Olveda, D.U., Ross, A.G. (2014). Prevention and control of schistosomiasis: a current perspective. *Res Rep Trop Med*, 5: 65-75. <https://doi.org/10.2147/RRTM.S44274>
- Inpankaew, T., Schär, F., Dalsgaard, A., Khieu, V., Chimnoi, W., Chhoun, C., Sok, D., Marti, H., Muth, S., Odermatt, P., Traub, R.J. (2014). High prevalence of *Ancylostoma ceylanicum* hookworm infections in humans, Cambodia, 2012. *Emerg Infect Dis*, 20(6): 976–982. <https://doi.org/10.3201/eid2006.131770>
- Jang S, Lakshman S, Beshah E, Xie Y, Molokin A, Vinyard BT, Urban JE, Davis CD, Solano-Aguilar GI. (2017). Flavanol-Rich Cocoa Powder Interacts with *Lactobacillus rhamnosus* LGG to Alter the Antibody Response to Infection with the Parasitic Nematode *Ascaris suum*. *Nutrients*, 9(10): 1113. <https://doi.org/10.3390/nu9101113>
- Jenkins, T.P., Peachey, L.E., Ajami, N.J., MacDonald, A.S., Hsieh, M.H., Brindley, P.J., Cantacessi, C., Rinaldi, G. (2018). *Schistosoma mansoni* infection is associated with quantitative and qualitative modifications of the mammalian intestinal microbiota. *Sci Rep*, 8(1): 12072. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30412-x>
- Johnson-Henry, K.C., Nadjafi, M., Avitzur, Y., Mitchell, D.J., Ngan, B.Y., Galindo-Mata, E., Jones, N.L., Sherman, P. M. (2005). Amelioration of the effects of *Citrobacter rodentium* infection in mice by pretreatment with probiotics. *J Infect Dis*, 191(12): 2106-2117. <https://doi.org/10.1086/430318>
- Kandasamy, S., Vlasova, A.N., Fischer, D., Kumar, A., Chattha, K.S., Rauf, A., Shao, L., Langel, S.N., Rajashekara, G. Saif, L.J. (2016). Differential effects of *Escherichia coli* Nissle and *Lactobacillus rhamnosus* strain GG on human rotavirus binding, infection, and B cell immunity. *J Immunol*, 196(4): 1780-1789. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501705>
- Kassai, T. (1999). *Veterinary Helminthology*. In, Butterworth-Heinemann, Linacre House, Jordon Hill, (pp. 103-108), Oxford.
- Khan, R., Fallon, P.G. (2013). Helminth therapies: Translating the unknown unknowns to known knowns. *Int J Parasitol*, 43(3-4): 293–299. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2012.12.002>
- Kim, J.Y., Kim, E.M., Yi, M.H., Lee, J., Lee, S., Hwang, Y., Yong, D., Sohn, W.M., Yong, T.S. (2018). Intestinal fluke *Metagonimus yokogawai* infection increases probiotic *Lactobacillus* in mouse cecum. *Exp Parasitol*, 193: 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2018.08.002>

- Kleine, A., Springer, A., Strube, C. (2017). Seasonal variation in the prevalence of *Toxocara* eggs on children's playgrounds in the city of Hannover, Germany. *Parasites Vectors*, 10(1): 248. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2193-6>
- Lee, S.C., Tang, M.S., Lim, Y.A., Choy, S.H., Kurtz, Z.D., Cox, L.M., Gundra, U.M., Cho, I., Bonneau, R., Blaser, M.J., Chua, K.H., Loke, P. (2014). Helminth colonization is associated with increased diversity of the gut microbiota. *PLoS Negl. Trop. Dis*, 8(5): e2880. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002880>
- Levinson, W. (2016). Review of Medical Microbiology and Immunology, 14th ed., McGrawHill Education.
- Li, R.W., Li, W., Sun, J., Yu, P., Baldwin, R.L., Urban, J.F. (2016). The effect of helminth infection on the microbial composition and structure of the caprine abomasal microbiome. *Sci Rep*, 6: 20606. <https://doi.org/10.1038/srep20606>
- Li, R.W., Wu, S., Li, W., Huang, Y., Gasbarre, L.C. (2011). Metagenome plasticity of the bovine abomasal microbiota in immune animals in response to *Ostertagia ostertagi* infection. *PloS ONE*, 6(9): e24417. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024417>
- Li, R.W., Wu, S., Li, W., Navarro, K., Couch, R.D., Hill, D., Urban, J. F., Jr (2012). Alterations in the porcine colon microbiota induced by the gastrointestinal nematode *Trichuris suis*. *Infect Immun*, 80(6): 2150–2157. <https://doi.org/10.1128/IAI.00141-12>
- Lucke, K., Miehke, S., Jacobs, E., Schuppler, M. (2006). Prevalence of Bacteroides and *Prevotella spp.* in ulcerative colitis. *J Med Microbiol*, 55 (Pt 5): 617–624. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46198-0>
- Macrelli, M., Williamson, S., Mitchell, S., Pearson, R., Andrews, L., Morrison, A.A., Nevel, M., Smith, R., Bartley, D.J. (2019). First detection of ivermectin resistance in *Oesophagostomum dentatum* in pigs. *Vet Parasitol*, 270: 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.05.002>
- Maeda, Y., Kurakawa, T., Umemoto, E., Motooka, D., Ito, Y., Gotoh, K., Hirota, K., Matsushita, M., Furuta, Y., Narazaki, M., Sakaguchi, N., Kayama, H., Nakamura, S., Iida, T., Sasaki, Y., Kumanogoh, A., Sakaguchi, S., Takeda, K. (2016). Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheumatol*, 68(11): 2646–2661. <https://doi.org/10.1002/art.39783>
- Maizels R.M. (2013). *Toxocara canis*: molecular basis of immune recognition and evasion. *Vet Parasitol*, 193(4): 365–374. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.032>
- Martin, I., Djuardi, Y., Sartono, E., Rosa, B.A., Supali, T., Mitreva, M., Houwing-Duistermaat J.J., Yazdanbakhsh, M. (2018). Dynamic changes

- in human-gut microbiome in relation to a placebo-controlled anthelmintic trial in Indonesia. *PLoS Negl Trop Dis*, 12(8): e0006620. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006620>
- Martinez-Gomez, F., Fuentes-Castro, B.E., Bautista-Garfias, C.R. (2011). The intraperitoneal inoculation of *Lactobacillus casei* in mice induces total protection against *Trichinella spiralis* infection at low challenge doses. *Parasitol Res*, 109(6): 1609-1617. <https://doi.org/10.1007/s00436-011-2432-2>
- Martinez-Gomez, F., Santiago-Rosales, R., Bautista-Garfias, R.C. (2009). Effect of *Lactobacillus casei* shirota strain oral administration in CDI mice on the establishment of *Trichinella spiralis* adult worms and on IgA anti-*T. spiralis* production. *Vet Parasitol*, 162(1-2): 171-175. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.02.010>
- Matsui, H., Ogata, K., Tajima, K., Nakamura, M., Nagamine, T., Aminov, R.I., Benno, Y. (2000). Phenotypic characterization of polysaccharidases produced by four Prevotella type strains. *Curr Microbiol*, 41(1): 45-49. <https://doi.org/10.1007/s002840010089>
- McClemens, J., Kim, J.J., Wang, H., Mao, Y.K., Collins, M., Kunze, W., Bienenstock, J., Forsythe, P., Khan, W.I. (2013). *Lactobacillus rhamnosus* ingestion promotes innate host defense in an enteric parasitic infection. *Clin Vaccine Immunol*, 20(6): 818-826. <https://doi.org/10.1128/CVI.00047-13>
- McKenney, E.A., Williamson, L., Yoder, A.D., Rawls, J.E., Bilbo, S.D., Parker, W. (2015). Alteration of the rat cecal microbiome during colonization with the helminth *Hymenolepis diminuta*. *Gut Microbes*, 6(3):182-193. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1047128>
- Mohamed, A.H., Osman, G.Y., Zowail, M.E.M., El-Esawy, H.M.I. (2016). Effect of *Lactobacillus sporogenes* (probiotic) on certain parasitological and molecular aspects in *Schistosoma mansoni* infected mice. *J Parasit Dis*, 40(3): 823-832. <https://doi.org/10.1007/s12639-014-0586-4>
- Moran, J. (2005). How the rumen works. In tropical dairy farming: feeding management for small holder dairy farmers in the humid tropics, in: J. Moran (Ed.), Landlinks, pp. 42-49.
- Morgan, E.R., Aziz, N.A.A., Blanchard, A., Charlier, J., Charvet, C., Clerebout, E., Geldhof, P., Greer, A.W., Hertzberg, H., Hodgkinson, J., Höglund, J., Hoste, H., Kaplan, R.M., Martínez-Valladares, S. Mitchell, H.W. Ploeger, L. Rinaldi, G. von Samson-Himmelstjerna, S. Sotiraki, M., Schnyder, M., Skuce, P., Bartley, D., Kenyon, F., Thamsborg, S.M., Vineer, H.R., de Waal, A T., Williams, R., van Wyk, J.A., Vercruysse J. (2019). 100 questions in livestock helminthology research. *Trends Parasitol*, 35(1): 52-71. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.10.006>
- Murphy, M.D., Spickler, A.R. (2013). Zoonotic hookworms, November 2013, [http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/hookworms .pdf](http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/hookworms.pdf).

- Myhill, L.J., Williams, A.R. (2023). Diet-microbiota crosstalk and immunity to helminth infection, *Parasite Immunol*, 45(4): e12965. <https://doi.org/10.1111/pim.12965>
- Nejsum, P., Parker, E.D., Jr, Frydenberg, J., Roepstorff, A., Boes, J., Haque, R., Astrup, I., Prag, J., Skov Sørensen, U.B. (2005). Ascariasis is a zoonosis in Denmark. *J Clin Microbiol*, 43(3): 1142-1148. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.3.1142-1148.2005>
- Nicholls, C.D., Hayes, P.R., Lee, D.L. (1987). Physiological and microbiological changes in the abomasum of sheep infected with large doses of *Haemonchus contortus*. *J Comp Pathol* 97(3): 299-308. [https://doi.org/10.1016/0021-9975\(87\)90094-6](https://doi.org/10.1016/0021-9975(87)90094-6)
- Oliveira-Sequeira, T.C., David, É.B., Ribeiro, C., Guimarães, S., Masseno, A.P., Katagiri, S., Sequeira, J.L. (2014). Effect of *Bifidobacterium animalis* on mice infected with *Strongyloides venezuelensis*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 56(2): 105-109. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652014000200003>
- Ortega-Pierres, G., Vaquero-Vera, A., Fonseca-Lin˜an, R., Bermudez-Cruz, R.M., Arguello-Garcia, R. (2015). Induction of protection in murine experimental models against *Trichinella spiralis*: an up-to-date review. *J Helminthol*, 89(5): 526-539. <https://doi.org/10.1017/S0022149X15000140>
- Overgaauw, P.A.M., van Knapen, F. (2013). Veterinary and public health aspects of *Toxocara spp.* *Vet Parasitol*, 193(4): 398-403. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.12.035>
- Pan American Health Organization (PAHO), (2003). Zoonoses and communicable diseases common to man and animals,” in Parasitoses, p. 580, Scientific and Technical Publication, 3rd edition.
- Peachey, L.E., Castro, C., Molena, R.A., Jenkins, T.P., Griffin, J.L., Cantacessi, C. (2019). Dysbiosis associated with acute helminth infections in herbivorous youngstock – observations and implications. *Sci Rep*, 9(1): 11121. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47204-6>
- Peachey, L.E., Molena, R.A., Jenkins, T.P., Di Cesare, A., Traversa, D., Hodgkinson, J.E., Cantacessi, C. (2018). The relationships between faecal egg counts and gut microbial composition in UK thoroughbreds infected by cyathostomins. *Int J Parasitol*, 48(6): 403-412. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2017.11.003>
- Pecinali, N.R., Gomes, R.N., Amendoeira, F.C., Bastos, A.C.P., Martins, M.J., Pegado, C.S., Bastos, M.P.O., Bozza, P.T., Castro-Faria-Neto, H. C. (2005). Influence of murine *Toxocara canis* infection on plasma and bronchoalveolar lavage fluid eosinophil numbers and its correlation with cytokine levels. *Vet Parasitol*, 134(1-2): 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2005.06.022>

- Peng, W., Yuan, K., Hu, M., Gasser, R.B. (2007). Recent insights into the epidemiology and genetics of ascaris in china using molecular tools. *Parasitol*, 134(3): 325-330. <https://doi.org/10.1017/S0031182006001521>
- Pomajbikova, K. J., Jirku, M., Leva, J., Sobotkova, K., Morien, E., Parfrey, L.W. (2018). The benign helminth *Hymenolepis diminuta* ameliorates chemically induced colitis in a rat model system. *Parasitol*, 145(10): 1324-1335. <https://doi.org/10.1017/S0031182018000896>
- Pozio, E., Murrell, D. K. (2006). Systematics and epidemiology of *Trichinella*. *Adv Parasitol*, 63: 367-439. [https://doi.org/10.1016/S0065-308X\(06\)63005-4](https://doi.org/10.1016/S0065-308X(06)63005-4)
- Pozio, E., Zarlenga, D.S. (2005). Recent advances on the taxonomy, systematics and epidemiology of *Trichinella*. *Int J Parasitol*, 35(11-12): 1191-1204. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2005.07.012>
- Pullan, R.L., Smith, J.L., Jasrasaria, R., Brooker, S.J. (2014). Global numbers of infection and disease burden of soil transmitted helminth infections in 2010. *Parasites Vectors*, 7: 37. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-37>
- Purewal, A., Fox, M.T., Shivalkar, P., Carroll, A.P., Uche, U.E., Vaillant, C., Watkinson, A. (1997). Effects of *Ostertagia ostertagi* on gastrin gene expression and gastrin-related responses in the calf. *J Physiol*, 498(3): 809-816. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1997.sp021904>
- Raissi, V., Saber, V., Zibaei, M., Bahadory, S., Akhlaghi, E., Raiesi, O., Aslani, R., Shamsi, L., Graili, A., Ibrahim, A. (2020). Comparison of the prevalence of *Toxocara* sp. eggs in public parks soils in different seasons, from 2017 to 2018, Tehran Province, Iran. *Clin Epidemiol Glob Health*, 8(2): 450-454. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2019.10.007>
- Randazzo, V., Costamagna, S.R. (2005). Effect of oral administration of probiotic agents on *Trichinella spiralis*-infected mice. *Rev Patol Trop*, 34(2): 129-35.
- Rausch, S., Midha, A., Kuhring, M., Affinass, N., Radonic, A., Köhl, A.A., Bleich, A., Renard, B.Y., Hartmann, S. (2018). Parasitic nematodes exert antimicrobial activity and benefit from microbiota-driven support for host immune regulation. *Front Immunol*, 9: 2282. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02282>
- Raza, A., Qamar, A.G., Hayat, K., Ashraf, S., Williams, A.R. (2018). Anthelmintic resistance and novel control options in equine gastrointestinal nematodes. *Parasitol*, 146(4): 425-437. <https://doi.org/10.1017/S0031182018001786>
- Reda, A.A. (2018). Probiotics for the control of helminth zoonosis. *J Vet Med*, 2018: 4178986. <https://doi.org/10.1155/2018/4178986>

- Reynolds, L.A., Filbey, K.J., Maizels, R.M. (2012). Immunity to the model intestinal helminth parasite *Heligmosomoides polygyrus*. *Semin Immunopathol*, 34(6): 829–846. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0347-3>
- Reynolds, L.A., Finlay, B.B., Maizels, R.M. (2015). Cohabitation in the intestine: interactions among helminth parasites, bacterial microbiota, and host immunity. *J Immunol*, 195(9): 4059-4066. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501432>
- Reynolds, L.A., Smith, K.A., Filbey, K.J., Harcus, Y., Hewitson, J.P., Redpath, S.A., Valdez, Y., Yebra M.J., Finlay, B.B., Maizels, R.M. (2014). Commensal-pathogen interactions in the intestinal tract: Lactobacilli promote infection with, and are promoted by, helminth parasites. *Gut Microbes*, 5(4): 522-532. <https://doi.org/10.4161/gmic.32155>
- Robertson, B.R., O'Rourke, J.L., Neilan, B.A., Vandamme, P., On, S.L., Fox, J.G., Lee, A. (2005). *Mucispirillum schaedleri* gen. nov., sp. nov., a spiral-shaped bacterium colonizing the mucus layer of the gastrointestinal tract of laboratory rodents. *Int J Syst Evol Microbiol*, 55(Pt 3): 1199-1204. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.63472-0>
- Roepstorff, A., Mejer, H., Nejsum, P., Thamsborg, S.M. (2011). Helminth parasites in pigs: New challenges in pig production and current research highlights. *Vet Parasitol*, 180(1-2): 72-81. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.029>
- Rosa, B.A., Supali, T., Gankpala, L., Djuardi, Y., Sartono, E., Zhou, Y., Fischer, K., Martin, J., Tyagi, R., Bolay, F.K., Fischer P.U., Yazdanbakhsh M., Mitreva M. (2018). Differential human gut microbiome assemblages during soil-transmitted helminth infections in Indonesia and Liberia. *Microbiome* 6 (1): 33. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0416-5>
- Rosche, B., Wernecke, K-D., Ohlraun, S., Dorr, J-M., Paul, F. (2013). *Trichuris suis* ova in relapsing-remitting multiple sclerosis and clinically isolated syndrome (TRIOMS): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 14: 112. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-112>
- Sangster, N.C., Cowling, A., Woodgate, R.G. (2018). Ten events that defined anthelmintic resistance research. *Trends Parasitol*, 34(7): 553–63. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2018.05.001>
- Scher, J.U., Sczesnak, A., Longman, R.S., Segata, N., Ubeda, C., Bielski, C., Rostron, T., Cerundolo, V., Pamer, E.G., Abramson, S.B., Huttenhower, C., Littman, D.R. (2013). Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *eLife*, 2: e01202. <https://doi.org/10.7554/eLife.01202>
- Schneeberger, P.H.H., Coulibaly, J.T., Panic, G., Daubenberger, C., Gueuning, M., Frey, J.E., Keiser, J. (2018). Investigations on the interplays between *Schistosoma mansoni*, praziquantel and the gut microbiome. *Parasit Vectors*, 11(1): 168. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2739-2>

- Schneider, R., Auer, H. (2016). Incidence of *Ascaris suum*-specific antibodies in Austrian patients with suspected larva migrans visceralis (VLM) syndrome. *Parasitol Res*, 115(3): 1213-1219. <https://doi.org/10.1007/s00436-015-4857-5>
- Simcock, D.C., Joblin, K.N., Scott, I., Burgess, D.M., Rogers, C.W., Pomroy, W.E., Simpson, H.V. (1999). Hypergastrinaemia, abomasal bacterial population densities and pH in sheep infected with *Ostertagia circumcincta*. *Int J Parasitol*, 29(7): 1053–1063. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(99\)00065-x](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(99)00065-x)
- Smith, H., Noordin, R. (2006). Diagnostic limitations and future trends in the serodiagnosis of human toxocariasis,” in *Toxocara: The Enigmatic Parasite*, C.V. Holland and H.V. Smith, Eds., pp. 89–112, CABI Publishing, CAB International, Wallingford, Oxfordshire, UK.
- Smith, H., Holland, C., Taylor, M., Magnaval, J.F., Schantz, P., Maizels, R. (2009). How common is human toxocariasis? towards standardizing our knowledge. *Trends Parasitol*, 25(4): 182-188. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2009.01.006>
- Smout, F.A., Skerratt, L.F., Butler, J.R., Johnson, C.N., Congdon, B.C., Tompson, R.A. (2017). The hookworm *Ancylostoma ceylanicum*: an emerging public health risk in Australian tropical rainforests and Indigenous communities. *One Health*, 3: 66-69. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2017.04.002>
- Solano-Aguilar, G., Shea-Donohue, T., Madden K., Dawson, H., Beshah, E., Jones, Y., Urban, J. (2009). Feeding probiotic bacteria to swine enhances immunity to *Ascaris suum*. *Vet Immunol Immunopathol*, 128(1): 293-294. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.10.178>
- Su, C., Su, L., Li, Y., Long, S.R., Chang, J., Zhang, W., Walker W.A., Xavier, R.J., Cherayil, B.J., Shi, H.N. (2018). Helminth-induced alterations of the gut microbiota exacerbate bacterial colitis. *Mucosal Immunol*, 11(1): 144-157. <https://doi.org/10.1038/mi.2017.20>
- Summers, R.W., Elliott, D.E., Urban, J.F., Jr, Thompson, R., Weinstock, J.V. (2005). *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut*, 54(1): 87-90. <https://doi.org/10.1136/gut.2004.041749>
- Taira, K., Saeed, I., Permin, A., Kapel, C.M.O. (2004). Zoonotic risk of *Toxocara canis* infection through consumption of pig or poultry viscera. *Vet Parasitol*, 121(1-2): 115-124. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.01.018>
- Thienpont D, Vanparijs O, Hermans L, De Roose P. (1982). Treatment of *Trichuris suis* infections in pigs with flubendazole. *Vet Rec*, 110(22): 517-520. <https://doi.org/10.1136/vr.110.22.517>
- Toparlak M, Tüzer E. (2012). Veterinerer Helmintoloji. İstanbul Üniversitesi, İstanbul.

- Torgerson, P.R., Macpherson, C.N. (2011). The socioeconomic burden of parasitic zoonoses: global trends. *Vet Parasitol*, 182(1): 79-95. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.07.017>
- Traub, R.J. (2013). *Ancylostoma ceylanicum*, a re-emerging but neglected parasitic zoonosis. *Int J Parasitol*, 43(12-13): 1009-1015. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2013.07.006>
- Traub, R.J., Pednekar, R.P., Cuttall, L., Porter, R.B., Abd Megat Rani, P.A., Gatne, M.L. (2014). The prevalence and distribution of gastrointestinal parasites of stray and refuge dogs in four locations in India. *Vet Parasitol*, 205(1-2): 233-238. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.06.037>
- Vlaminck, J., Düsseldorf, S., Heres, L., Geldhof, P. (2015). Serological examination of fattening pigs reveals associations between *Ascaris suum*, lung pathogens and technical performance parameters. *Vet Parasitol*, 210(3): 151-158. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.04.012>
- Wahlstrom, A. (2019). Outside the liver box: the gut microbiota as pivotal modulator of liver diseases. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 1865(5): 912-919. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.07.004>
- Walk, S.T., Blum, A.M., Ewing, S.A., Weinstock, J.V., Young, V.B. (2010). Alteration of the murine gut microbiota during infection with the parasitic helminth *Heligmosomoides polygyrus*. *Inflamm Bowel Dis*, 16(11): 1841-1849. <https://doi.org/10.1002/ibd.21299>
- Walker, M., Hall, A., Basáñez, M.G. (2011). Individual predisposition, household clustering and risk factors for human infection with *Ascaris lumbricoides*: new epidemiological insights. *PLoS Negl Trop Dis*, 5(4): e1047. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001047>
- Walker, N.D., McEwan, N.R., Wallace, R.J. (2005). A pepD-like peptidase from the ruminal bacterium, *Prevotella albensis*. *FEMS Microbiol Lett*. 243(2): 399-04. <https://doi.org/10.1016/j.femsle.2004.12.032>
- Walshe, N., Duggan, V., Cabrera-Rubio, R., Crispie, F., Cotter, P., Feehan, O., Mulcahy, G. (2019). Removal of adult cyathostomins alters faecal microbiota and promotes an inflammatory phenotype in horses. *Int J Parasitol*, 49(6): 489-500. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2019.02.003>
- Wang W, Zijlstra RT, Gänzle MG. (2020). Feeding *Limosilactobacillus fermentum* K9-2 and *Lactocaseibacillus casei* K9-1, or *Limosilactobacillus reuteri* TMW1.656 reduces pathogen load in weanling pigs. *Front Microbiol*, 11: 608293. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.608293>
- Wegener Parfrey, L., Jirku, M., Šíma, R., Jalovecka, M., Sak, B., Grigore, K., Jirku Pomajbíková, K. (2017). A benign helminth alters the host immune system and the gut microbiota in a rat model system. *PLoS One*, 12(8): e0182205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182205>

- Weinstock, J.V., Summers, R., Elliott, D. (2004). Helminths and harmony. *Gut*, 53(1): 7-9. <https://doi.org/10.1136/gut.53.1.7>
- White, E.C., Houlden, A., Bancroft, A.J., Hayes, K.S., Goldrick, M., Grecis, R.K., Roberts, I.S. (2018). Manipulation of host and parasite microbiotas: Survival strategies during chronic nematode infection. *Sci Adv*, 4(3): eaap7399. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aap7399>
- Williams, A.R., Krych, L., Ahmad, H.F., Nejsum, P., Skovgaard, K., Nielsen, D.S., Thamsborg, S.M. (2017). A polyphenol-enriched diet and *Ascaris suum* infection modulate mucosal immune responses and gut microbiota composition in pigs. *PLoS One*, 12(10): e0186546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186546>
- Williams AR, Myhill LJ, Stolzenbach S, Nejsum P, Mejer H, Nielsen D, Thamsborg SM. (2021). Emerging interactions between diet, gastrointestinal helminth infection, and the gut microbiota in livestock. *BMC Vet Res*, 17(1): 62. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02752-w>
- Williamson, L.L., McKenney, E.A., Holzknecht, Z.E., Belliveau, C., Rawls, J.F., Poulton, S., Parker, W., Bilbo, S. D. (2016). Got worms? Perinatal exposure to helminths prevents persistent immune sensitization and cognitive dysfunction induced by early-life infection. *Brain Behav Immun*, 51: 14-28. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2015.07.006>
- Wu, S., Li, R.W., Li, W., Beshah, E., Dawson, H.D., Urban, J.F. (2012). Worm burden-dependent disruption of the porcine colon microbiota by *Trichuris suis* infection. *PLoS One*, 7(4): e35470. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035470>
- Wu, X.P., Liu, X.L., Wang, X.L., Blaga, R., Fu, B.Q., Liu, P., Bai, X., Wang, Z.J., Rosenthal, B.M., Shi, H.N., Sandrine, L., Vallee, I., Boireau, P., Wang, E., Zhou, X.N., Zhao, Y., Liu, M. Y. (2013). Unique antigenic gene expression at different developmental stages of *Trichinella pseudospiralis*. *Vet Parasitol*, 194(2-4): 198-201. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.01.055>
- Zaiss MM, Rapin A, Lebon L, Dubey LK, Mosconi I, Sarter K, Piersigilli A, Menin L, Walker AW, Rougemont J, Paerewijck O, Geldhof P, McCoy KD, Macpherson AJ, Croese J, Giacomini PR, Loukas A, Junt T, Marsland BJ, Harris NL. (2015). The intestinal microbiota contributes to the ability of helminths to modulate allergic inflammation. *Immunity*, 43(5): 998-1010. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.09.012>
- Zaiss, M.M., Harris, N.L. (2016). Interactions between the intestinal microbiome and helminth parasites. *Parasite Immunol*, 38(1): 5-11. <https://doi.org/10.1111/pim.12274>
- Zhao, Y., Yang, S., Li, B., Li, W., Wang, J., Chen, Z., Yang, J., Tan, H., Li, J. (2019). Alterations of the Mice Gut Microbiome via *Schistosoma ja-*

ponicum Ova-Induced Granuloma. *Front Microbiol*, 10: 352. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00352>

Zowail, M.E., Osman, G.Y., Mohamed, A.H., El-Esawy, H.M. (2012). Protective role of *Lactobacillus sporogenes* (probiotic) on chromosomal aberrations and DNA fragmentation in *Schistosoma mansoni* infected mice. *Egypt J Exp Biol (Zoo)*, 8(1): 121-130.

Protozoon Kaynaklı Enfeksiyonların Kontrolünde Probiyotikler

Neslihan Ölmez¹

Nilgün Aydın²

Barış Sarı³

Özet

Yeterli miktarda kullanıldıklarında konağa faydası sağlayan, canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanan probiyotiklerin konak üzerindeki etkinlikleri, başta gastrointestinal hastalıklar olmak üzere birçok enfeksiyonun tedavisine yönelik çalışmalar ile kanıtlanmıştır. İyi bir probiyotikğin patojenik ve toksik olmaması yanı sıra konak üzerinde faydalı etkiye sahip olması gerekmektedir. Probiyotiklerin çiftlik hayvanlarında büyümeyi teşvik ettiği, yemden yararlanma oranını arttırdığı, konağı bağırsak enfeksiyonundan koruduğu ve bağışıklık tepkilerini uyardığı gösterilmiştir. Probiyotiklerin etkinlikleri daha çok bakteriyel ve viral hastalıklarla sınırlı olmakla beraber paraziter enfeksiyonların kontrolü için kullanımları son yıllarda artış göstermektedir. Özellikle hayvan modelleri ve in vitro kültür deneyleri kullanılarak yapılan araştırmalarda, sindirim sistemi protozoonlarına karşı faydalı oldukları gösterilmiştir. Ancak probiyotiklerin belirtilen faydalı etkilerine aracılık eden moleküler mekanizmaları tam olarak aydınlatılmamış olup birden fazla mekanizma yoluyla parazitlere karşı koruma sağlayabilecekleri gösterilmektedir.

1. Giriş

Probiyotiklerin günümüzde gastrointestinal sistem bozuklukları, solunum yolu enfeksiyonları ve alerjik semptomların tedavisinde kullanılmasının

- 1 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji AD., Kars, Türkiye, neslihan_gunduz@hotmail.com, 0000-0002-2191-8924
- 2 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji AD., Kars, Türkiye, nlgvet.hek@hotmail.com, 0000-0001-9978-2513
- 3 Prof. Dr., Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji AD., Kars, Türkiye, bsari67@hotmail.com, 0000-0002-0571-7882

yanı sıra bakteriyel ve viral patojenler üzerine de kullanımlarının daha yaygın olduğu bilinmektedir. Son on yılda, paraziter enfeksiyonlardan korunma/kontrol aracı olarak kullanılan probiyotiklerin, esas olarak bağırsak hastalıklarını içerdiği aynı zamanda tıbbi ve veteriner hekimlik açısından önem taşıyan bazı bağırsak dışı enfeksiyonları da kapsadığı rapor edilmiştir (Travers vd., 2011).

Hayvanlarda tedavi amaçlı kullanılan antibiyotikler subterapötik dozlarda büyüme destekleyici olarak uzun yıllar boyunca kullanılmıştır. Son dönemlerde antibiyotiğe dirençli patojenlerin gelişimi, gıda kaynaklı alerjilerde artış ve tarımsal atık gibi çevre üzerinde yarattığı olumsuz etkiler nedeniyle antibiyotiklerin kullanımındaki endişeleri artırmıştır. Bu amaçla araştırmacılar çiftlik hayvanlarının ve ürünlerinin miktarını, kalitesini ve homojenliğini iyileştirmenin alternatif yollarını araştırmaktadır. Bu alternatiflerden birisi de çiftlik hayvanlarının diyetine tek veya kombinasyon halinde probiyotiklerin ilave edilmesini içermektedir (Al-Shawi vd., 2020).

Onlarca yıldır yapılan araştırmalar çiftlik hayvanlarında probiyotik kullanımının; yem verimliliği, büyüme performansı ve immun yanıtı iyileştirdiği için faydalı olduğunu göstermiştir (Ezema 2013, Al-Shawi vd., 2020). Hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, probiyotiklerin enfeksiyonlara karşı yararlı etkiye sahip olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Bu çalışmalar, probiyotiklerin muhtemelen birden fazla mekanizma yoluyla parazitlere karşı türe özgü bir koruma sağlayabileceğini göstermektedir (Travers vd., 2011). Hastalığa karşı kullanılacak olan probiyotik seçimi, uygulanacak dozun standardizasyonu, konak türü ve yaşı gibi faktörlerin yanı sıra toksik etkilerinin de tam olarak bilinmesi önem arz etmektedir (Gupta ve Garg 2009; Al-Shawi vd., 2020). Bu önemli hususlar dikkate alındığı takdirde probiyotikler tıbbi ve veteriner tedavi amacıyla etkili bir araç olarak kullanılabilir (Gupta ve Garg, 2009).

Probiyotikler, yeterli miktarda tüketildiğinde konağın sağlığı ve refahı üzerinde faydalı etkiler yaratan patojen olmayan mikroorganizmalar (bakteri veya mayalar) olarak kabul edilmektedirler (Varavallo vd., 2008). Probiyotiklerin konak sağlığını iyileştirebileceği mekanizmaları arasında; mukozal bariyer fonksiyonunu güçlendirerek bağırsaklık fonksiyonunun arttırılması, luminal organizmaların ve metabolitlerin konağa mukozal transferinin azaltılması, mukozal antikor üretiminin arttırılması, epitel bütünlüğünün güçlendirilmesi ve patojenik mikroorganizmaların doğrudan antagonizması yer almaktadır (Ventura vd., 2018).

Lactobacillus ve *Bifidobacterium* gibi bazı bakteri cinslerinin, bağırsak mukozasındaki sitokin ortamını değiştirerek IgA üretimini ve salgılanmasını

arttırdıkları için bağıışıklık tepkisinin uyarılmasıyla doğrudan ilişkisi olduğu; bunun da IgA üretimini güçlendiren IL-6'nın yanı sıra TGFβ ve IL-10'un epitel hücre ekspresyonunu indüklediği ve bağırsak epitel hücrelerinin bazolateral yüzeyinde polimerik Ig reseptörlerinin ekspresyonunu indüklediği/artırdığı bilinmektedir (Hardy vd., 2013; Ventura vd.,2018). Ancak istenilen faydanın elde edilebilmesi için fonksiyonel gıdalarda probiyotiklerin yeterli miktarda tüketilmesi gerekmektedir. Bazı çalışmalar, sağlık yararları için etkili terapötik dozun, en az beş gün boyunca günde 5 milyar koloni oluşturan birim (5 x 10⁹ CFU/gün) olduğunu ileri sürmektedir (Gupta ve Garg 2009; Ventura vd.,2018).

Bu bölümde probiyotiklerin farklı protozoon türleri üzerindeki etkilerine ilişkin literatürdeki son bulguları rapor edilmeye çalışılmıştır.

2. Sindirim Sistemi Protozoonları

2.1. Cryptosporidiosis

Cryptosporidium türleri, Alveolata köküne ait olan ve bağıışıklık sistemi baskılanmış insanlar ile genç yaştaki hayvan türlerinde yıkıcı gastrointestinal enfeksiyona neden olabilen bağırsak patojenidir. Çevrede bulunan enfektif formu ookistler olan *Cryptosporidium* türleri, ookistlerin fekal-oral yolla alınmasını takiben bulaşırlar. Alınan ookistler bağırsak lümeninden ince bağırsaklara geçmekte ve burada epitelial gastrointestinal hücrelere yapışarak ve istila ederek hareketli olan sporozoitler (ookistler parçalandıktan sonra) serbest kalmaktadır. Parazitler çoğaldıktan sonra ookistler üretilmekte ve dışkıyla dışarı atılmaktadır. *Cryptosporidium parvum* ile enfekte olan bağırsak epitel hücrelerinde Na⁺ ve H₂O emiliminde bozulma ve ayrıca Cl⁻ salgılanmasında artış görülmesiyle birlikte konakta diyare seyretmektedir. Paromomisin, azitromisin veya nitazoksanit gibi en sık kullanılan preparatlar yalnızca immun onarıcı ajanlarla kombinasyon halinde etkili olmaktadır (Gargala 2008). Bağıışıklık sistemi güçlü yetişkin fareler, *Cryptosporidium parvum* enfeksiyonlarını kontrol etme yeteneğine sahipken, IFN-γ (interferon gama) geni durdurulmuş ve bağıışıklık yetmezliği bulunan fareler (severe combined immunodeficiency-SCID) bu parazite karşı duyarlılık göstermişlerdir (Mead vd., 1991; Griffiths vd., 1998). Bağıışıklığın yanı sıra, bağırsak florası da *Cryptosporidium*'a karşı direnci etkileyebilmektedir (Harp ve Goff, 1998). Mikropsuz (germ-free) ve bağıışıklığı yeterli yetişkin farelerin *Cryptosporidium*'a karşı duyarlılığı artarken, tanımlanmış bir anaerobik flora (Altered Schaedler Flora) ile kolonize edilen SCID fareleri enfeksiyona karşı dirençli olmuşlardır (Harp vd.,1992).

Probiyotikler akut ishal tedavisinde de başarıyla kullanılmış ve hayvan modelleri üzerine yapılan çalışmalarda probiyotiklerin cryptosporidiosisi sınırlayıcı bir etkisi olduğu kanıtlanmıştır (Pickerd ve Tuthill, 2004; Aboelsoued ve Megeed, 2022). Günlük olarak *L. reuteri* 4000 ve 4020 suşları veya *L. acidophilus* NCFM suşu verilen yetişkin farelerde (themurin lösemi virüsü ile bağışıklığı baskılanmış dişi C57BL/6 farelerde) ookist atılımının azaldığı gözlenmiştir (Alak vd., 1997; Alak vd., 1999). *L. reuteri*'nin günlük olarak tüketilmesi ile bağışıklık sistemi yetersiz olan konaklarda (gnotobiyotik TCR-alfa eksikliği olan fareler) *C. parvum*'un bağırsak kolonizasyonunu ve doku lezyonlarını önlemede de etkili olduğu bildirilmiştir (Waters vd., 1999).

Bağışıklığı baskılanmış olan bir fare modelinde *L. acidophilus*, *L. helveticus* ve *Bifidobacterium bifidum* karışımının *Cryptosporidium parvum* (Genotip 2)'a karşı günlük uygulanmasının terapötik etkilerinin incelendiği bir araştırmada, parazitin tam olarak ortadan kaldırılması sağlanamasa da, kullanılan probiyotik karışımının parazit yükünde önemli bir azalmaya, parazitin tutunması ile ilgili yapısal değişikliklere, parazitin neden olduğu bağırsak mukozal hasarının kısmen onarılmasına ve serum IFN- γ seviyesinde artışa neden olduğu belirlenmiştir (Sanad vd., 2015).

İnsanlarda cryptosporidiosisin probiyotik ile tedavi edilmesi tek bir vaka ile bildirilmiş olup, vakaya cryptosporidiosis tanısı konulduktan sonra *Lactobacillus* GG suşu 109 ünite/gün ve *Lactobacillus casei* Shirota suşu 6,5x109 ünite/gün takviyesi ile 4 haftalık tedavisine başlanılmıştır. Tedaviye başlandıktan 10 gün sonra hastanın klinik belirtilerinin minimum düzeye indiği ve tedavi bitiminde yapılan dışkı muayenesinde ookiste rastlanılmadığı bildirilmiştir. İnsanlarda cryptosporidiosisin tedavisinde probiyotik kullanımının güvenilir ve umut verici bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (Pickerd ve Tuthill, 2004).

Ayrıca *Cryptosporidium*'ların ookist çıkarabilmeleri için alkali bir ortama ihtiyaç duyduğu ve laktik asit bakterileri sayesinde ortamın asitleşmesi ile parazitlerin canlılığını azaltarak bu süreci engelleyebileceği belirtilmiştir (Del Coco vd., 2016; Aboelsoued ve Megeed, 2022). Tablo 1'de *Cryptosporidium parvum*'a karşı probiyotik kullanımının etkisinin araştırılması ile ilgili bazı çalışmaların detayları verilmiştir.

Tablo 1. *Cryptosporidium parvum*'a karşı yapılan probiyotik uygulamaları.

Patojen	Probiyotik	Konak	Uygulama Koşulları	Sonuç	Literatür
<i>Cryptosporidium parvum</i>	<i>L. reuteri</i>	Fare	Enfeksiyondan önce 7-15 gün	+++	Alak vd., 1997
	<i>L. reuteri</i> veya <i>L. acidophilus</i>	Fare	Enfeksiyondan önce 7-15 gün	++	Alak vd., 1999
	<i>B. brevis</i> , <i>E. faecium</i> , <i>P. alcaligenes</i>	Buzağı	Enfeksiyon ile eş zamanlı	Ö.D.	Harp vd., 1996
	<i>B. breve</i> veya <i>B. longum</i>	Hücre Kültürü		+++	Foster vd., 2003
	<i>L. reuteri</i> veya <i>L. acidophilus</i>	Hücre Kültürü		+	Glass vd., 2004
	<i>Enterococcus faecalis</i> (CECT 7121)	Fare	Enfeksiyondan önce 7-15 gün Enfeksiyon sırasında Enfeksiyondan önce 7-15 gün	++	Del Coco vd., 2016
	<i>L. plantarum</i> ve <i>L. acidophilus</i>	Fare	Enfeksiyon ile eş zamanlı (Erken, orta ve geç tedavi)	+++ (Erken tedavi)	Al-Khalid vd., 2021
	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	Fare	Enfeksiyondan sonra 7-15 gün	+++	Gaber vd., 2022

2.2. Eimeriosis

Paraziter kökenli bağırsak hastalıkları dünya çapında evcil hayvanlar için önemli bir sorun oluşturmaktadır (Ritzi vd., 2014, Lin vd., 2020, Mohsin vd., 2021a). Apicomplexa kökü altında bulunan *Eimeria* cinsi, kanatlı ve memelilerde coccidiosis'e neden olan zorunlu ve hücre içi parazitler olarak bilinmekte ve çok sayıda tür içermektedir (Arslan ve Sarı, 2010; Abbas vd., 2019). Kanatlı coccidiosis; malabsorbsiyona, kanlı ishale, yemden yararlanma oranında azalmaya, büyüme geriliğine ve şiddetli enfeksiyonlarda mortaliteye neden olan protozoal kökenli enterik bir hastalıktır (Chen vd., 2020).

Canlı atenüe aşılar ve çeşitli antikoksidial ilaçlar, coccidiosis'in kontrolünde yaygın olarak kullanılmaktadır (Dalloul ve Lillehoj, 2006; Sarı ve Çakmak, 2008; Lin vd., 2020). Bununla birlikte antikoksidial ilaç kullanılması; ilaç direnci ve gıda ürünlerinde ilaç kalıntıları kalmasından

dolayı sorun teşkil etmektedir (Lin vd., 2020; Mohsin vd., 2021b). Bu sorunlardan dolayı coccidiosisin kontrol altına alınmasına yönelik alternatif stratejilere ihtiyaç duyulmaktadır. Probiyotikler, *Eimeria* parazitleri de dahil olmak üzere enterik patojenlerin kontrolünde güvenli ve çekici alternatifler olarak kabul edilmektedir. Antikoksidiyal ilaçların ve aşuların kullanımıyla ilgili çeşitli sorunları da telafi edebilme konusunda probiyotikler ve alternatif yöntemler büyük önem arz etmektedir (Mohsin vd., 2022).

Kanatlı yemlerine probiyotik takviyesi, gastrointestinal sistemdeki (GIT) faydalı mikroorganizmaların aktivitesini (Mohsin vd., 2022) ve sindirim enzimlerinin performansını arttırmakta, humoral ve hücre aracılı bağışıklığı uyarılmaktadır (Ritzi vd., 2014; Mohsin vd., 2022). Probiyotikler kanatlıların kan parametrelerini, karkas kalitesini, bağırsak mikroflorasını, hayvanın büyümesini ve bağışıklık fonksiyonlarını olumlu yönde etkilemektedir. Probiyotikler, gelişmiş Toll benzeri reseptör ekspresyonu (Maldonado Galdeano vd., 2015), sitokin uyarımı (Mohsin vd., 2022), antikor gelişimi (Awais vd., 2019; West vd., 2008), antioksidan etki (Mohsin vd., 2022, Wang vd., 2017) ve daha düşük lezyon skoru (Ritzi vd., 2014) gibi immünomodülatörlerle antikoksidiyal ajanlar olarak görev yapabilmektedir. Ayrıca ookist atılımını (Mohsin vd., 2021a; Mohsin vd., 2022) ve dışkı skorunu azaltarak çeşitli enterotoksinleri nötralize etmektedir. Bu sonuçlara dayanarak probiyotiklerin potansiyel antikoksidiyal ajanlar olduğu düşünülmektedir (Mohsin vd., 2022). Tablo 2'de *Eimeria tenella*'ya karşı probiyotik uygulaması yapılan bazı çalışmalar ve bu çalışmaların detayları verilmiştir.

Tablo 2. *Eimeria tenella/acervulina*'ya karşı Kullanılan bazı probiyotikler

Patojen	Probiyotik	Konak	Uygulama Koşulları	Sonuç	Literatür
<i>Eimeria tenella/acervulina</i>	Primalac	Tavuk	Enfeksiyondan önce en az 15 gün	++	Dalloul vd., 2003, Dalloul vd., 2005
	Mitomax	Tavuk	Enfeksiyondan önce en az 15 gün	+	Lee vd., 2007a
	Mitogrow	Tavuk	Enfeksiyondan önce en az 15 gün	+	Lee vd., 2007b
	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. salivarius</i>	Hücre Kültürü		++	Tierney vd., 2004
	<i>Lactobacillus plantarum</i>	Tavuk	Enfeksiyon ile eş zamanlı	+++	Wang vd., 2021

Doğal enfekte intestinal coccidiosisli tavşanlarda terapötik değerlendirme yapmak amacıyla tasarlanan bir çalışmada, enfeksiyondan 10 gün öncesinde prebiyotik ve *Saccharomyces cerevisiae* probiyotığı, enfeksiyondan 10 gün sonrasına kadar sadece prebiyotik oral olarak hayvanlara verilmiştir. Sonuç olarak, tavşanlarda intestinal coccidiosisin neden olduğu hasarları azaltmak için prebiyotik ve probiyotik takviyelerinin hayvanlarda kullanılabileceğini ve canlı ağırlığı kaybını önleyebileceğini bildirmişlerdir (El-Ashram vd., 2019).

2.3. Giardiosis

Giardia türleri, fekal-oral yolla doğrudan veya dolaylı olarak kistlerle kontamine olmuş gıda veya suyun tüketilmesi yoluyla bulaşmaktadır. Enfeksiyon, trofozoitlerin çoğaldığı ve mukozaya yapıştığı bağırsak lümeni ile sınırlıdır; bu durum enterosit apoptozu, artan bağırsak geçirgenliği ve besin malabsorpsiyonu ile sonuçlanmaktadır (Solaymani-Mohammadi ve Singer, 2011).

Giardiosisdeki akut ishalin patofizyolojisi; enterosit apoptoz oranlarının artması, bağırsak bariyer fonksiyonunun bozulması, konak lenfositlerin aktivasyonu, villus atrofi, kript hiperplazisi, disakkaridaz eksikliği, bağırsak malabsorpsiyonu, anyon hipersekresyonu ve bağırsak geçirgenliğinde artış ile gerçekleşmektedir (Müller ve von Allmen, 2005; Buret vd., 2015).

Giardia etkenleri mevcut ilaçların çoğuna dirençlidir. Bu anlamda sadece etkinliğin değil, yan etkilerin ve tedavi direncinin azaltılmasını da hedefleyen yeni tedavi alternatiflerine ihtiyaç duyulmaktadır (Busatti vd., 2009).

Lactobacillus johnsonii La1'in *G. lamblia*'ya karşı in vivo etkisine ilişkin yapılan bir çalışmada, trofozoit aşılama öncesi yedi gün boyunca 10^8 CFU (aktif liyofilize *Lactobacillus sp.* kültürü) ile tedavi edilen hayvanların bağırsak epitelinde herhangi bir morfolojik hasar göstermediğini aynı zamanda aktif trofozoit oranının ve enfeksiyon uzunluğunun azaldığı bildirmişlerdir (Humen vd., 2005).

DeneySEL çalışmalar, probiyotiklerin (*L. rhamnosus*, *L. casei*) parazitten önce veya eş zamanlı olarak uygulanması durumunda *Giardia* enfeksiyonunun hem şiddetini hem de enfeksiyon süresini azalttığını göstermiştir. Gerbillerde 30 gün boyunca günlük 10^9 CFU *L. casei* uygulanmasının bağırsaktaki aktif trofozoit sayısını azalttığı ve *Giardia* enfeksiyonunu 14 gün içinde tedavi ettiği, parazit kaynaklı mukozal hasara karşı koruma sağladığı; bu sonuçlara istinaden probiyotiklerin *Giardia* enfeksiyonunda korunma ve tedavi için güvenli ve etkili olduğu bildirilmiştir (Shukla vd., 2008).

Yapılan başka bir deneysel çalışmada, *G. lamblia* ile enfeksiyon oluşturulmuş farelerin, bakteri ve maya içeren fermente kefirle beslenmesinde enfeksiyonun azaldığı ve enfeksiyon tarafından baskılanan farklı humoral ve hücresel bağışıklık mekanizmalarının aktivasyonunun desteklendiği bildirilmiştir (Franco vd., 2013).

Giardia lamblia'ya karşı *L. acidophilus* (P106) ve *L. plantarum* (P164) probiyotiklerinin etkinliğinin hem in vitro hem de in vivo olarak değerlendirildiği bir çalışmada; in vitro deneylerde, 50µg *L. acidophilus*'un *Giardia lamblia* trofozoitlerinde ortalama %58,3±4,04 oranında azalmaya neden olduğunu, *L. acidophilus* ve *L. plantarum*'un 10 ve 20 µg'lık daha düşük konsantrasyonlarında ise anlamlı olmayan azalma sağladığını bildirilmiştir. In vivo uygulamada ise 50µg/fare *L. acidophilus*'un art arda 5 gün boyunca oral yolla verilmesinin, enfekte farelerin bağırsak patolojisinde iyileşmenin yanı sıra bağırsak parazit yoğunluğunda dikkate değer bir düşüşe yol açtığı bildirilmiş ve mevcut ticari ilaçlara potansiyel terapötik açıdan güvenli bir alternatif olduğu belirtilmiştir (Amer vd., 2014). Tablo 3'te *Giardia lamblia* için uygulanan probiyotikler ile ilgili bazı çalışmalar detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 3. *Giardia lamblia*'ya karşı uygulanan bazı probiyotikler

Patojen	Probiyotik	Konak	Uygulama Koşulları	Sonuç	Literatür
<i>Giardia lamblia</i>	<i>L. johnsonii</i>	Hücre Kültürü		+++	Perez vd., 2001
	<i>L. johnsonii</i>	Gerbil	Enfeksiyondan önce 3-7 gün	++	Humern vd., 2005
	<i>L. casei</i>	Fare	Enfeksiyondan önce 3-7 gün	+++	Shukla vd., 2008
	<i>L. acidophilus</i> ve <i>L. plantarum</i>	Fare	Enfeksiyondan sonra 5 gün	+++	Amer vd., 2014
	<i>L. acidophilus</i> ve <i>L. plantarum</i>	Hücre Kültürü		+++	Amer vd., 2014

3. Diğer Protozoonlar

Hemoprotozoan bir parazit olan *Babesia* etkenleri, dünya çapında birçok yabani ve evcil hayvanları enfekte eden ve ekonomik kayıplara yol açan babesiosis'e neden olmaktadır (Wagner vd., 2002; Bautista-Garfias vd., 2005). Bu parazitler kenelerle nakledilmekte ve *Babesia* enfeksiyonlarına karşı korunmanın doğuştan gelen bağışıklık sistemi aracılığıyla sağlanabileceği öne

sürülmüştür. Spesifik olarak, NK hücreleri (doğal öldürücü) ve makrofajlar tarafından üretilenlerin, antibabesiyal hücrelerinin doğuştan gelen bağışıklıkta rol oynadığı gösterilmiştir (Homer vd., 2000). Bu nedenlerle *Babesia* etkenlerine karşı probiyotik uygulamaları sınırlı sayıdadır.

Babesia microti ile enfekte olmuş farelerde *L. casei* ATCC 7469'un oral veya intraperitoneal tedavileri sonucunda, potansiyel olarak doğuştan gelen bağışıklık sisteminin uyarılması yoluyla parazitemiyi önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Bautista-Garfias vd., 2005).

L. casei ATCC 7469 aynı zamanda fare sıtma paraziti *Plasmodium chabaudi* AS suşuna karşı da koruyucu bir etki sağladığı belirlenmiştir. *L. casei*, daha uzun prepatent periyot (kontrol farelerinde 4 güne karşılık 5 gün), daha kısa patent periyot (kontrol farelerinde 8 güne karşılık 11 gün) ile *P. chabaudi*'ye karşı spesifik olmayan bir direnç geliştirdiği ve tedavi edilen farelerin dalağından alınan örneklerde parazitemi ve canlılıkta azalma olduğu sonucuna varılmıştır (Martínez-Gómez vd., 2006).

Farelerde *Lactobacillus sakei*'nin, *Plasmodium berghei* ANKA suşuna karşı kullanıldığı bir çalışmada; probiyotik suşunun parazitemi seviyesini önemli ölçüde azaltabildiği, canlı ağırlık kaybını ve vücut ısısının düşmesini önleyebildiği ve bazı hematolojik parametrelerin seviyesinin azalmasını önemli ölçüde engelleyebildiği için antimalaryal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Toukam vd., 2021; Tatsinkou vd., 2023). *L. sakei*'den elde edilen probiyotik izolatın *Plasmodium berghei* ile enfekte olmuş farelerde sıtma enfeksiyonuna bağlı iltihaplanmayı antienflamatuar sitokin IL-10'u yükselterek önlediği ve buna bağlı olarak proinflamatuar sitokinlerin üretimini düzenlediği belirtilmiştir (Tatsinkou vd., 2023). Tablo 4'te bazı protozoonlara karşı uygulanan probiyotik çalışmalarının detayları verilmiştir.

Tablo 4. Protozoonlara karşı uygulanan bazı probiyotikler

Patojen	Probiyotik	Konak	Uygulama Koşulları	Sonuç	Literatür
<i>Babesia microti</i>	<i>L. casei</i>	Fare	Enfeksiyondan önce 0-3 gün Enfeksiyondan önce 3-7 gün	+++ +	Bautista-Garfias vd., 2005 Goff vd., 2002 Bautista vd., 2008
<i>Plasmodium chabaudi</i>	<i>L. casei</i>	Fare	Enfeksiyondan önce 7-15 gün	+	Martínez-Gómez vd., 2006
<i>Plasmodium berghei</i>	<i>L. sakei</i>	Fare	Enfeksiyondan önce 3-7 gün	+++	Tatsinkou vd., 2023

Toksoplazmosis, tek hücreli *Toxoplasma gondii*'nin neden olduğu zoonotik bir hastalık olup, yüksek morbidite ve ekonomik kayıplara neden olduğundan insan ve hayvanlar için sağlığı tehdit eden önemli patojenlerden sayılmaktadır (Rouatbi vd., 2019; de Lima Bessa vd., 2021). Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ve gelişmekte olan fetüslerde yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Harker vd., 2015). Organizmanın virülansı, konağın genetik geçmişi ve immunolojik durumu, enfeksiyonun seyri üzerinde önemli bir etki oluşturmaktadır (Manuel vd., 2020). Dolayısıyla *T. gondii* enfeksiyonuna karşı oluşan bağışıklık tepkileri, enfeksiyonun seyrini ve şiddetini belirgin şekilde etkileyebilir (Maraghi vd., 2019). Hastalığın tedavisi için birçok preparat kullanılmış fakat yüksek maliyeti, sınırlı erişimi, toksik etkileri, doku kistlerine etki edememe ve hasta intoleransı gibi çeşitli negatif durumlara karşı alternatif bir tedavi yöntemine gereksinim duyulmuştur (Almallah vd., 2023).

Deneyssel olarak akut toksoplazmosis oluşturulan farelere *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* takviye edilmiş ve enfekte olmuş hayvanlarda B lenfosit proliferasyonu ile humoral immun yanıtı indüklediği ve anti-*T. gondii* IgG seviyesini arttırdığı için de immünomodülatör bir aktiviteye sahip olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca oluşan bu bağışıklık tepkisinin, toksoplazmosisli farelerde niceliksel ve niteliksel koruma sağladığı, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*'in iltihaplanma sürecini hafiflettiği ve toksoplazmosis sırasında farelerin bağırsak mukozasını koruduğu bildirilmiştir (Riberio vd., 2016).

Probiyotiklerin, farelerde deneyssel akut toksoplazmosisin tedavisinde koruyucu olarak rolünün araştırıldığı bir çalışmada, hem toksoplazmosisin tedavisinde kullanılan etken praperat (sulfamethoxazole-trimethoprim-SMZ-TMP) hem de *Lactobacillus spp.* probiyotiklerinin etkileri incelenmiştir. Enfeksiyondan sonra uygulanan *Lactobacillus delbrueckii* ve *Lactobacillus fermentum* probiyotikleri bir grup fareye tek başına bir grup fareye ise etken preparatla birlikte verilmiştir. *Lactobacillus* suşları, tek başına kullanıldıklarında akut toksoplazmosise karşı umut verici bir immünomodülatör etki göstermekle birlikte, SMZ-TMP ile birleştirildiğinde daha etkili olduğu belirlenmiştir. Farelerde, karaciğerde parazit yükünün azaldığını, yine karaciğerdeki histopatolojik değişikliklerin iyileştiğini ve serum IFN- γ seviyesinin arttığını belirtmişlerdir (Almallah vd., 2023).

4. Sonuç

Bağıışıklığın desteklenmesinde etkili rol oynayan probiyotiklerin, genç hayvanlar ile immun yetersiz hayvanlarda kullanımının, bağıışıklığın şekillenmesi için etkili olabileceği sonucuna varılmaktadır. Probiyotiklerin özellikle sindirim sistemi protozoonlarına karşı ilaçlara alternatif olarak kullanımının umut verici olduğu düşünölmektedir. Uygun doz ve etkili seçilmiş bir probiyotiğin ya tek başına ya da ilaçlarla kombine olarak kullanılmasının hayvanlarda sindirim sistemi parazitlerine karşı koruma veya tedavi amacıyla kullanılması tavsiye edilebileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Abbas, A., Abbas, R.Z., Khan, M.K., Raza, M.A., Mahmood, M.S., Saleemi, M.K., Hussain, T., Khan, J.A., Sindhu, Z. (2019). Anticoccidial effects of *Trachyspermum ammi* (Ajwain) in broiler chickens. *Pak Vet J.* 2019(39), 301–304. <http://dx.doi.org/10.29261/pakvetj/2019.056>
- Aboelsoued, D., Abdel Megeed, K.N. (2022). Diagnosis and control of cryptosporidiosis in farm animals. *J Parasit Dis.* 46(4), 1133-1146. <https://doi.org/10.1007/s12639-022-01513-2>
- Alak, J.I., Wolf, B.W., Mdurvwa, E.G., Pimentel-Smith, G.E., Adeyemo, O. (1997). Effect of *Lactobacillus reuteri* on intestinal resistance to *Cryptosporidium parvum* infection in a murine model of acquired immunodeficiency syndrome. *J Infec Dis.* 175(1), 218-221. <https://doi.org/10.1093/infdis/175.1.218>
- Alak, J.I., Wolf, B.W., Mdurvwa, E.G., Pimentel-Smith, G.E., Kolavala, S., Abdelrahman, H., Suppiramaniam, V. (1999). Supplementation with *Lactobacillus reuteri* or *L. acidophilus* reduced intestinal shedding of *Cryptosporidium parvum* oocysts in immunodeficient C57BL/6 mice. *Cel Mol Biol (Noisy-le-Grand)*. 45(6), 855-863.
- Al-Khaliq, I.M., Nasser, A.J., Ghadban, M.M. (2021). Role of *Lactobacillus plantarum* and *Lactobacillus acidophilus* as a Treatment of Cryptosporidiosis in Mice. *Int. J. Drug Deliv.* 11, 812-816. DOI: 10.25258/ijddt.11.3.27
- Almallah, T.M., Khedr, S.I., El Nouby, K.A., Younis, S.S., Elazeem, M.A., Elmehy, D.A. (2023). The synergetic potential of *Lactobacillus delbrueckii* and *Lactobacillus fermentum* probiotics in alleviating the outcome of acute toxoplasmosis in mice. *Parasitol Res.* 122(4), 927-937. <https://doi.org/10.1007/s00436-023-07787-6>
- Amer E.I., Mossallam SF, Mahrous H. (2014). Therapeutic enhancement of newly derived bacteriocins against *Giardia lamblia*. *Exp Parasitol.* 146, 52-63. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.09.005>
- Arslan, M.Ö., Sarı, B. (2010). Eimeridae (Memelilerde Coccidiosis). In: Veteriner Protozooloji, Medisan Yayinevi Ankara, pp. 75-98.
- Awais, M.M., Jamal, M.A., Akhtar, M., Hameed, M.R., Anwar, M.I., Ullah, M.I. (2019). Immunomodulatory and ameliorative effects of *Lactobacillus* and *Saccharomyces* based probiotics on pathological effects of eimeriasis in broilers. *Microb Pathog.* 126, 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.10.038>
- Bautista-Garfias, C.R., Gomez, M.B., Aguilar, B.R., Ixta, O., Martínez, F., Mosqueda, J. (2005). The treatment of mice with *Lactobacillus casei* induces protection against *Babesia microti* infection. *Parasitol Res.* 97, 472-477. <https://doi.org/10.1007/s00436-005-1475-7>

- Bautista, C.R., Alvarez, J.A., Mosqueda, J.J., Falcon, A., Ramos, J.A., Rojas, C., Ku, M. (2008). Enhancement of the mexican bovine babesiosis vaccine efficacy by using *Lactobacillus casei*. *Ann N Y Acad Sci.* 1149(1), 126-130. <https://doi.org/10.1196/annals.1428.071>
- Buret, G.A., Amat, C.B., Manko, A., Beatty, J.K., Halliez, M.C.M., Bhargava, A., Motta, J.P., Cotton, J. (2015). *Giardia duodenalis*: New research developments in pathophysiology, pathogenesis, and virulence factors. *Curr Trop Med Rep.* 2(3), 110-118. <https://doi.org/10.1007/s40475-015-0049-8>
- Busatti, H., Santos, J.F.G., Gomes, M.A. (2009). The old and new therapeutic approaches to the treatment of Giardiasis: Where are we?. *Biol Targets Ther.* 3, 273-87. <https://doi.org/10.2147/btt.s12160324>
- Chen, H., Huang, C., Chen, Y., Mohsin, M., Li, L., Lin, X., Huang, Z., Yin, G. (2020). Efficacy of recombinant N-and C-terminal derivative of EmIMP1 against *E. maxima* infection in chickens. *Br. Poult Sci.* 61, 518–522. <https://doi.org/10.1080/00071668.2020.1759787>
- Dalloul, R.A., Lillehoj, H.S. (2006). Poultry coccidiosis: Recent advancements in control measures and vaccine development. *Expert Rev. Vaccines.* 5(1), 143-163. <https://doi.org/10.1586/14760584.5.1.143>
- Dalloul, R.A., Lillehoj, H.S., Shellem, T.A., Doerr, J.A. (2003). Enhanced mucosal immunity against *Eimeria acervulina* in broilers fed a *Lactobacillus*-based probiotic. *Poult Sci.* 82(1), 62-66. <https://doi.org/10.1093/ps/82.1.62>
- Dalloul, R.A., Lillehoj, H.S., Tamim, N.M., Shellem, T.A., Doerr, J.A. (2005). Induction of local protective immunity to *Eimeria acervulina* by a *Lactobacillus*-based probiotic. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 28(5-6), 351-361. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2005.09.001>
- de Lima Bessa, G., de Almeida Vitor, R.W., dos Santos, M.D. (2021). *Toxoplasma gondii* in South America: a differentiated pattern of spread, population structure and clinical manifestations. *Parasitol Res.* 120, 3065–3076. <https://doi.org/10.1007/s00436-021-07282-w>
- Del Coco, V.F., Sparo, M.D., Sidoti, A., Santín, M., Basualdo, J.A., Córdoba, M.A. (2016). Effects of *Enterococcus faecalis* CECT 7121 on *Cryptosporidium parvum* infection in mice. *Parasitol Res.* 115, 3239-3244. <https://doi.org/10.1007/s00436-016-5087-1>
- El-Ashram, S.A., Aboelhadid, S.M., Abdel-Kafy, E.S.M., Hashem, S.A., Mahrous, L.N., Farghly, E.M., Moawad, U.K., Kamel, A.A. (2019). Prophylactic and therapeutic efficacy of prebiotic supplementation against intestinal coccidiosis in rabbits. *Animals*, 9(11), 965. <https://doi.org/10.3390/ani9110965>
- Ezema, C. (2013). Probiotics in animal production: A review. *J Vet Med Anim Health.* 5, 308–316. <https://doi.org/10.5897/JVMAH2013.0201>

- Foster, J.C., Glass, M.D., Courtney, P.D., Ward, L.A. (2003). Effect of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on *Cryptosporidium parvum* oocyst viability. *Food Microbiol.* 20(3), 351-357. [https://doi.org/10.1016/S0740-0020\(02\)00120-X](https://doi.org/10.1016/S0740-0020(02)00120-X)
- Franco, M.C., Golowczyc, M.A., De Antoni, G.L., Pérez, P.F., Humen, M., Seradell, M.L. (2013). Administration of kefir-fermented milk protects mice against *Giardia intestinalis* infection. *J Med Microbiol.* 62(12), 1815-22. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.068064-0>
- Gaber, M., Galal, L.A.A., Farrag, H.M.M., Badary, D.M., Alkhalil, S.S., Elossily, N. (2022). The Effects of Commercially Available *Syzygium aromaticum*, *Anethum graveolens*, *Lactobacillus acidophilus* LB, and Zinc as Alternatives Therapy in Experimental Mice Challenged with *Cryptosporidium parvum*. *Infect Drug Resist.* 15, 171-182. <https://doi.org/10.2147/IDR.S345789>
- Gargala, G. (2008). Drug treatment and novel drug target against *Cryptosporidium*. *Parasite.* 15(3), 275-281. <https://doi.org/10.1051/parasite/2008153275>
- Glass, M.D., Courtney, P.D., LeJeune, J.T., Ward, L.A. (2004). Effects of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus reuteri* cell-free supernatants on *Cryptosporidium* viability and infectivity in vitro. *Food Microbiol.* 21(4), 423-429. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2003.11.001>
- Griffiths, J.K., Theodos, C., Paris, M., Tzipori, S. (1998). The gamma interferon gene knockout mouse: a highly sensitive model for evaluation of therapeutic agents against *Cryptosporidium parvum*. *J Clin Microbiol.* 36(9), 2503-2508. <https://doi.org/10.1128/JCM.36.9.2503-2508.1998>
- Gupta, V., Garg, R. (2009). Probiotics. *Indian J Med Microbiol.* 27(3), 202-209. <https://doi.org/10.4103/0255-0857.53201>
- Harker, K.S., Ueno, N., Lodoen, M.B. (2015). *Toxoplasma gondii* dissemination: a parasite's journey through the infected host. *Parasite Immunol.* 37, 141-149. <https://doi.org/10.1111/pim.12163>
- Harp, J.A., Chen, W., Harmsen, A.G. (1992). Resistance of severe combined immunodeficient mice to infection with *Cryptosporidium parvum*: the importance of intestinal microflora. *Infect Immun.* 60(9), 3509-3512. <https://doi.org/10.1128/iai.60.9.3509-3512.1992>
- Harp, J.A., Goff, J.P. (1998). Strategies for the control of *Cryptosporidium parvum* infection in calves. *J Dairy Sci.* 81(1), 289-294. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(98\)75578-X](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(98)75578-X)
- Harp, J.A., Jardon, P., Atwill, E.R., Zylstra, M., Checel, S., Goff, J.P., De Simone, C. (1996). Field testing of prophylactic measures against *Cryptosporidium parvum* infection in calves in a California dairy herd. *Am J Vet Res.* 57(11), 1586-1588. PMID: 8915434.

- Homer, M.J., Aguilar-Delfin, I., Telford, S.R., Krause, P.J., Persing, D.H. (2000). Babesiosis. *Clin Microbiol Rev.* 13, 451–469. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.3.451>
- Humen, M.A., De Antoni, G.L., Benyacoub, J., Costas, M.E., Cardozo, M.I., Kozubsky, L., Saudan, K.Y., Boenzli-Bruand, A., Blum, S., Schiffrin, E.J., Pérez, P.F. (2005). *Lactobacillus johnsonii* La1 antagonizes *Giardia intestinalis* in vivo. *Infect Immun.* 75, 1265-1269. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.2.1265-1269.2005>
- Lee, S., Lillehoj, H.S., Park, D.W., Hong, Y.H., Lin, J.J. (2007a). Effects of *Pediococcus*-and *Saccharomyces*-based probiotic (MitoMax®) on coccidiosis in broiler chickens. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 30(4), 261-268. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2007.02.002>
- Lee, S.H., Lillehoj, H.S., Dalloul, R.A., Park, D.W., Hong, Y.H., Lin, J.J. (2007b). Influence of *Pediococcus*-based probiotic on coccidiosis in broiler chickens. *Poult Sci.* 86(1), 63-66. <https://doi.org/10.1093/ps/86.1.63>
- Lin, X., Mohsin, M., Abbas, R.Z., Li, L., Chen, H., Huang, C., Li, Y., Goraya, M.U., Huang, Z., Yin, G. (2020). Evaluation of immunogenicity and protective efficacy of *Eimeria maxima* immune mapped protein 1 with EDA adjuvant in chicken. *Pak Vet J.* 40, 209–213. <http://dx.doi.org/10.29261/pakvetj/2020.043>
- Maldonado Galdeano, M.C., Lemme Dumit, J.M., Thieblemont, N., Carmuega, E., Weill, R., Perdigon, G.d.V. (2015). Stimulation of Innate Immune Cells Induced by Probiotics: Participation of Toll-Like Receptors. *J Clin Cell Immunol.* 6(1), 1000283. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9899.1000283>
- Manuel, L., Santos-Gomes, G., Noormahomed, E.V. (2020). Human toxoplasmosis in Mozambique: gaps in knowledge and research opportunities. *Parasit Vectors.* 13, 1-10. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04441-3>
- Maraghi, S., Ghadiri, A.A., Tavalla, M., Shojae, S., Abdizadeh, R. (2019). Evaluation of immunogenicity and protective effect of DNA vaccine encoding surface antigen1 (SAG1) of *Toxoplasma gondii* and TLR-5 ligand as a genetic adjuvant against acute toxoplasmosis in BALB/c mice. *Biologicals.* 62, 39-49. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2019.10.002>
- Martínez-Gómez, F., Ixta-Rodríguez, O., Aguilar-Figueroa, B., Hernández-Cruz, R., Monroy-Ostria, A. (2006). *Lactobacillus casei* ssp. rhamnosus enhances non specific protection against *Plasmodium chabaudi* AS in mice. *Salud Publica Mex.* 48(6), 498-503. <https://doi.org/10.1590/s0036-36342006000600008>
- Mead, J.R., Arrowood, M.J., Sidwell, R.W., Healey, M.C. (1991). Chronic *Cryptosporidium parvum* infections in congenitally immunodeficient SCID and nude mice. *J Infect Dis.* 163(6), 1297-1304. <https://doi.org/10.1093/infdis/163.6.1297>

- Mohsin, M., Li, L., Huang, X., Aleem, M.T., Habib, Y.J., Ismael, A. (2021a). Immunogenicity and Protective Efficacy of Probiotics with EtIMP1C against *Eimeria tenella* Challenge. *Pak Vet J.* 41, 274-278. <http://dx.doi.org/10.29261/pakvetj/2021.009>
- Mohsin, M., Li, Y., Zhang, X., Wang, Y., Huang, Z., Yin, G., Zhang, Z. (2021b). Development of CRISPR-CAS9 based RNA drugs against *Eimeria tenella* infection. *Genomics.* 113, 4126-4135. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2021.10.019>
- Mohsin, M., Zhang, Z., Yin, G. (2022). Effect of probiotics on the performance and intestinal health of broiler chickens infected with *Eimeria tenella*. *Vaccines.* 10(1), 97. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010097>
- Müller, N., Von Allmen, N. (2005). Recent insights into the mucosal reactions associated with *Giardia lamblia* infections. *Int J Parasitol.* 35(13), 1339-1347. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2005.07.008>
- Perez, P.F., Minnaard, J., Rouvet, M., Knabenhans, C., Brassart, D., De Antoni, G.L., Schiffrin, E.J. (2001). Inhibition of *Giardia intestinalis* by extracellular factors from *Lactobacilli*: an in vitro study. *Appl Environ Microbiol.* 67(11), 5037-5042. <https://doi.org/10.1128/AEM.67.11.5037-5042.2001>
- Pickerd, N., Tuthill, D. (2004). Resolution of cryptosporidiosis with probiotic treatment. *Postgrad Med J.* 80, 112-113. <https://doi.org/10.1136/pmj.2003.014175>
- Riberio, C.D.M., Zorgi, N.E., Meireles, L.R., Garcia, J.L., Andrade Junior H.F.D. (2016). CD19 lymphocyte proliferation induced by *Bifidobacterium animalis* subsp. lactis in c57bl/6 mice experimentally infected with *Toxoplasma gondii*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 58, 26. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946201658026>
- Ritzi, M.M., Abdelrahman, W., Mohnl, M., Dalloul, R.A. (2014). Effects of probiotics and application methods on performance and response of broiler chickens to an *Eimeria* challenge. *Poult Sci.* 93, 2772-2778. <https://doi.org/10.3382/ps.2014-04207>
- Rouatbi, M., Amairia, S., Amdouni, Y., Boussaadoun, M.A., Ayadi, O., Al-Hosary, A.A.T., Rekik, M., Abdallah, R.B., Aoun, K., Darghouth, M.A., Wieland, B., Gharbi, M. (2019). *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis in North Africa: a review. *Parasite.* 26, 6. <https://doi.org/10.1051/parasite/2019006>
- Sanad, M.M., Al-Malki, J.S., Al-Ghabban, A.G. (2015). Control of cryptosporidiosis by probiotic bacteria. In International Conference on Agricultural, Ecological and Medical Sciences (AEMS-2015), Phuket (Thailand), pp. 49-54. <http://dx.doi.org/10.15242/IICBE.C0415017>

- Sarı, B., Çakmak, A. (2008). Preventive effects of anticoccidial drug supplementation in chicken feed against coccidiosis in broiler farming. *Kocatepe Vet J.* 1, 1-10.
- Shukla, G., Devi, P., Sehgal, R. (2008). Effect of *Lactobacillus casei* as a probiotic on modulation of Giardiasis. *Dig Dis Sci.* 53(10), 2671-2679. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-0197-3>
- Solaymani-Mohammadi, S., Singer, S.M. (2011). Host immunity and pathogen strain contribute to intestinal disaccharidase impairment following gut infection. *J Immunol.* 187(7), 3769-3775. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100606>
- Tatsinkou, L.L.T., Fossi, B.T., Sotoing, G.T., Mambou, H.M.A.Y., Ivo, P.E.A., Achidi, E.A. (2023). Prophylactic effects of probiotic bacterium *Lactobacillus sakei* on haematological parameters and cytokine profile of mice infected with *Plasmodium berghei* ANKA during early malaria infection. *Life Sci.* 331, 122056. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122056>
- Tierney, J., Gowing, H., Van Sinderen, D., Flynn, S., Stanley, L., McHardy, N., Mulcahy, G. (2004). In vitro inhibition of *Eimeria tenella* invasion by indigenous chicken *Lactobacillus* species. *Vet Parasitol.* 122(3), 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2004.05.001>
- Toukam, L.L., Fossi, B.T., Taiwe, G.S., Bila, R.B., Sofeu, D.D.F., Ivo, E.P., Achidi, E.A. (2021). In vivo antimalarial activity of a probiotic bacterium *Lactobacillus sakei* isolated from traditionally fermented milk in BALB/c mice infected with *Plasmodium berghei* ANKA. *J Ethnopharmacol.* 280, 114448. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114448>
- Travers, M.A., Florent, I., Kohl, L., Grellier, P. (2011). Probiotics for the control of parasites: an overview. *J Parasitol Res.* 610769. <https://doi.org/10.1155/2011/610769>
- Varavallo, M.A., Thomé, J.N., Teshima, E. (2008). Aplicação de bactérias probióticas para profilaxia e tratamento de doenças gastrointestinais. *Semina Ciênc Biol Saúde.* 29(1), 83-104. <https://doi.org/10.5433/1679-0367.2008v29n1p83>
- Ventura, L.L.A., Oliveira, D.R.D., Gomes, M.A., Torres, M.R.F. (2018). Effect of probiotics on giardiasis. Where are we?. *Braz J Pharm Sci.* 54(2), e17360. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902018000217360>
- Wagner, G.G., Holman, P., Waghela, S. (2002). Babesiosis and heartwater: threats without boundaries. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 18 (3), 417-430. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(02\)00027-0](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(02)00027-0)
- Wang, Y., Lv, X., Li, X., Zhao, J., Zhang, K., Hao, X., Liu, K., Liu, H. (2021). Protective effect of *Lactobacillus plantarum* P8 on growth performance, intestinal health, and microbiota in *Eimeria*-infected broilers. *Front Microbiol.* 12, 705758. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.705758>

- Wang, Y., Wu, Y., Wang, Y., Xu, H., Mei, X., Yu, D., Wang, Y., Li, W. (2017). Antioxidant properties of probiotic bacteria. *Nutrients*. 9(5), 521. <https://doi.org/10.3390/nu9050521>
- Waters, W.R., Harp, J.A., Wannemuehler, M.J., Carbajal, N.Y., Casas, I.A. (1999). Effects of *Lactobacillus reuteri* on *Cryptosporidium parvum* infection of gnotobiotic TCR-alpha-deficient mice. *J Eukaryot Microbiol*. 46(5), 60-61. PMID: 10519249
- West, C.E., Gothefors, L., Granström, M., Käyhty, H., Hammarström, M.L.K., Hernell, O. (2008). Effects of feeding probiotics during weaning on infections and antibody responses to diphtheria, tetanus and Hib vaccines. *Pediatr Allergy Immunol*. 19, 53-60. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00583.x>

Obezitede Probiyotiklerin Glukoz ve Lipid Metabolizması Üzerine Etkisi

Serpil Aygörmez¹

Özet

Obezite, anormal lipid birikimi ve yağ dokusunun hipertrofisi olarak tanımlanmaktadır. Temel nedeni ise tüketilen ve harcanan kaloriler arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Bu nedenle, obezite birçok toplumda morbidite ve mortalite için önemli risk faktörü olmaktadır. 2013 yılında yetişkin bireylerde erkeklerin %36,9'u, kadınların ise %29,8'i fazla kilolu veya obez olarak kabul edilmektedir. Ayrıca obezite köpek ve kedilerde en sık görülen beslenme bozukluğu olarak bilinmektedir. Dünya çapında aşırı kilolu veya obez bireylerin sayısı artmaya devam etmektedir. Obezite genel olarak genetik faktörler, yeme alışkanlıkları veya fiziksel aktivite eksikliği gibi faktörlerin sonucunda oluşmaktadır. Fakat bu faktörlerin yanı sıra bağırsak mikrobiyotasının da etkili olduğu bildirilmektedir. Bağırsak mikrobiyotası, obezite ile ilgili metabolik bozuklukların patofizyolojisinde potansiyel bir faktör olarak tanımlanmaktadır. “Probiyotik” terimi ilk olarak 1974 yılında ortaya çıkmıştır. Probiyotikler “yeterli miktarlarda uygulandığında konakçı üzerinde yararlı sağlık etkisi sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmaktadır. Bu fonksiyonel özellikler arasında patojenik enfeksiyonun baskılanması, gerekli vitaminlerin sentezi, bağışıklık sisteminin iyileştirilmesi ve fizyolojik sürecin düzenlenmesi yer almaktadır. Probiyotikler, tüketicinin sağlıklı gıda talebini karşılamak için süt ürünlerine giderek daha fazla dahil edilerek, genel sağlığa, bağırsak fonksiyonuna ve sindirimin iyileşmesine yardımcı olmaktadır. Bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu ve probiyotik tedavisi, obezite ile metabolik sendrom gelişimini önlemek için öngörücü, önleyici ve kişiselleştirilmiş tıpta önemli stratejiler arasındadır. Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki dengenin korunmasına yardımcı olduklarından, obezite için potansiyel bir tedavi olarak kabul edilirler. Probiyotikler, bağırsak epitel bariyer fonksiyonunu koruyarak, besinler için patojenlerle rekabet ederek ve konakçı bağışıklık tepkisini düzenleyerek,

1 Dr. Öğr. Üyesi, Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Kars, Türkiye, serpilaygormez@hotmail.com, 0000-0002-5675-5096

konakçı metabolizmasını iyileştirebilir, üremik toksisiteyi azaltabilir ve proinflatuar faktör seviyelerini azaltabilmektedir. Sonuç olarak; bağırsak mikrobiyotasının organizmadaki metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının metabolit üretimi yoluyla konakçı fizyolojisi ile pozitif etkileşime girmesi metabolik bozuklukların önlenmesi ve tedavisinde yeni bir yaklaşım sağlayabilmektedir. Hasta tedavilerine yardımcı olarak probiyotikler gelecekteki araştırmaların odak noktası olarak düşünülebilir.

1. Obezite

Obezite latince şişman veya dolgun anlamına gelen “obesitas” teriminden gelmektedir (Makwana vd, 2023). Obezite, anormal lipid birikimi ve yağ dokusunun hipertrofisi olarak tanımlanmaktadır (Rouxinol-Dias vd, 2016; Daniali vd, 2020; Álvarez-Arraño & Martín-Peláez, 2021; Joung vd, 2021; Tang vd, 2021; Wang vd, 2021; Rani vd, 2022; Makwana vd, 2023). Temel nedeni ise tüketilen ve harcanan kaloriler arasındaki dengesizlik olarak görülmektedir (Sanz vd, 2013; Park & Bae, 2015; Rouxinol-Dias vd, 2016; Kang & Cai, 2018; Daniali vd, 2020; Vallianou vd, 2020; Álvarez-Arraño & Martín-Peláez, 2021; Lee vd, 2021; Makwana vd, 2023). Bununla birlikte çevresel, genetik, nöronal, endokrin ve davranışsal etkilerde rol oynamaktadır. İşlenmiş ürünler, doymuş yağlar, şekerler ve düşük lif içeriği olan diyetler ile birlikte hareketsiz yaşam tarzı obeziteli birey sayısını artırmaktadır (Sanz v, 2013; Vallianou vd, 2020; Álvarez-Arraño & Martín-Peláez, 2021; Lof vd, 2022; Narmaki vd, 2022; Makwana vd, 2023). Bu nedenle, obezite birçok toplumda morbidite ve mortalite için önemli risk faktörü sayılmaktadır (Lee vd, 2021). Obezite insanlar ve hayvanlarda giderek artmakta ve günümüzde bir salgın olarak sınıflandırılmaktadır. Tüm dünyada en büyük sağlık sorunlarından biri haline gelmektedir (Vallianou vd, 2020; Wang vd, 2021; Narmaki vd, 2022; Rani vd, 2022). Obezite prevalansı son yıllarda epidemik oranlara ulaşmaktadır. 2013 yılında yetişkin bireylerde erkeklerin %36,9'u, kadınların ise %29,8'i fazla kilolu (vücut kitle indeksi [VKİ] 25 kg/m^2) veya obez ($\text{VKİ} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olduğu belirlenmiştir (Zhang vd, 2015; Rouxinol-Dias vd, 2016; Borgerass vd, 2018; Kang & Cai, 2018; Lof vd, 2022; Rani vd, 2022). Ayrıca obezite köpek ve kedilerde en sık görülen beslenme bozukluğu olarak bilinmektedir. Bu durum evcil hayvanların yaklaşık olarak yarısını etkilemektedir. Evcil hayvanların kilo yönetimi ve beslenmesi koruyucu bakımın bir parçası olmalıdır. Obezitenin kedi ve köpeklerin sağlığını, refahını ve ömrünü etkilediği bilinmektedir (Bartges vd, 2017).

Obezite ile mücadele etmenin tek veya basit bir tedavisi olmadığı bildirilmektedir. Bu nedenle fazla kilo ve obeziteyi etkili bir şekilde önlemek

veya tedavi etmek için yeni müdahaleler gerekli olmaktadır (Borgerass vd, 2018). Ayrıca obezite, diabetes mellitus II, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendromlar ve bazı kanser türleri olmak üzere kronik hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır (Park & Bae, 2015; Nova vd, 2016; Rouxinol-Dias vd, 2016; Daniali vd, 2020; Song vd, 2020; Vallianou vd, 2020; Álvarez-Arraño & Martín-Peláez, 2021; Joung vd, 2021; Lee vd, 2021; Tang vd, 2021; Lof vd, 2022; Rani vd, 2022; Makwana vd, 2023). Dejeneratif ve inflamatuvar değişikliklere neden olarak osteoartrit, romatoid artrit ve fibromiyalji gibi kas-iskelet sistemi hastalıklarının gelişiminde önemli bir etkiye sahip olmaktadır. Karaciğerde yağ birikimi, hepatik steatoz, çeşitli hepatobiliyer hastalıklara da sebebiyet vermektedir (Song vd, 2020). Aşırı kilolu veya obez canlıların normal kilolulara kıyasla disbiyoz (dengesizlik) ve daha düşük mikrobiyal çeşitlilik ile karakterize edilen belirli bir bağırsak mikrobiyotası profiline sahip oldukları bildirilmektedir (Álvarez-Arraño & Martín-Peláez, 2021). Obezitenin patofizyolojisinde ise enerji dengesi, genetik, epigenetik ve bağırsak mikrobiyotası gibi çeşitli faktörler yer almaktadır (Sanz vd, 2013; Song vd, 2020). Obezite genel olarak genetik faktörler, yeme alışkanlıkları veya fiziksel aktivite eksikliği gibi faktörlerin sonucunda oluşmaktadır. Fakat bu faktörlerin yanısıra bağırsak mikrobiyotasında etkili olduğu bildirilmektedir (Park & Bae, 2015; Álvarez-Arraño & Martín-Peláez, 2021). Bağırsak mikrobiyotası, obezite ile ilgili metabolik bozuklukların patofizyolojisinde potansiyel bir faktör olarak tanımlanmaktadır (Rouxinol-Dias vd, 2016; Kang & Cai, 2018; Daniali vd, 2020; Joung vd, 2021; Pontes vd, 2021; Lof vd, 2022; Makwana vd, 2023). Bağırsak mikrobiyotası, vücut homeostazının ve metabolizmasının modülasyonuna neden olan besin emilimini, enerji dengesini ve immünolojik sistemi etkilemektedir (Sanz vd, 2013; Nova vd, 2016; Song vd, 2020). Mikrobiyotanın metabolik aktivitesi, günlük enerji arzının %10'una kadarını temsil etmektedir. Ancak probiyotik gibi bazı metabolik ürünlere faydalı roller atfedilmektedir (Sanz vd, 2013). Diyetler, genetik geçmiş ve diğer çevresel faktörler bağırsak mikroflorasının değişmesine neden olmaktadır. Diyet, ağırlıklı olarak bağırsak mikrobiyota kompozisyonunu daha fazla etkilemektedir. Ayrıca bağırsak mikrobiyomunu hızlı ve tekrarlanabilir bir şekilde değiştirmektedir. Sağlıksız diyetler mikrobiyal disbiyozu neden olmakta ve çeşitli hastalıkların (örn. obezite) patogeneğine yol açabilmektedir (Tang vd, 2021). Bağırsak mikrobiyotasının (disbiyoz) bileşimi, çeşitliliği ve zenginliğinde görülen bozulmalar obezite, hipertansiyon, tip II diabetes mellitus (T2DM), dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmektedir (Park & Bae, 2015; Pontes vd, 2021). Bağırsak mikrobiyota bileşimi, vücut ağırlığının kontrolünde yer alan başlıca

etiyojik faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir (Lee vd, 2014; Park & Bae, 2015; Nova vd, 2016). Artan bağırsak geçirgenliği ve metabolik endotoksemiye içeren çeşitli mekanizmalar yoluyla bağırsak mikrobiyotasının obezite gelişimini etkilediği bildirilmektedir (Lee vd, 2014).

Hem obez insanlarda hem de diyetle bağılı obez hayvanlarda öğrenme ve hafıza bozulmaktadır. Ayrıca, obez insanlar veya diyetle bağılı obez hayvanlar, artan kaygı ve depresif benzeri davranışlar göstermektedir. Bağırsak mikrobiyotası, mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini aracılığıyla öğrenme, hafıza, kaygı ve depresif benzeri davranış gibi bilişsel davranışları etkilemektedir (Lof vd, 2022). Birçok çalışma, bağırsak mikrobiyotasını dengeleyerek çeşitli hastalıkların önlenmesi veya tedavisi için yeni terapötik yöntemlere odaklanmaktadır (Joung vd, 2021).

2. Probiyotikler

Mikroorganizmaların 3,8 milyar yıl önce ortaya çıkan Homo cinsinden daha önce dünyada ortaya çıktığı bildirilmektedir (Tegegne & Kebede, 2022). “Probiyotik” terimi ilk olarak 1974 yılında ortaya çıkmasıyla birlikte 2002 yılında Gıda ve Tarım Örgütü ile Dünya Sağlık Örgütü tarafından “yeterli miktarlarda uygulandığında konakçı üzerinde yararlı sağlık etkisi sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmıştır (Daniali vd, 2020; Vallianou vd, 2020; Lee vd, 2021; Lv vd, 2021; Joung vd, 2021; Chai vd, 2022; Dai vd, 2022; Paul vd, 2022; Tegegne & Kebede, 2022; Makwana vd, 2023; Song vd, 2023). Aslında probiyotiklerin 1900’lerin başına kadar uzanan modern bir tarihi vardır. Louis Pasteur, fermantasyona neden olan mikroorganizmaları bulmuşken, Metchnikoff başlangıçta mikropların insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkisini belirlemeye çalışmıştır (Tegegne & Kebede, 2022). Probiyotikler, konakçıya sağlığı geliştiren çeşitli işlevler veren bir tür canlı mikroorganizmadır. Bu fonksiyonel özellikler arasında patojenik enfeksiyonun baskılanması, gerekli vitaminlerin sentezi, bağırsıklık sisteminin iyileştirilmesi ve fizyolojik sürecin düzenlenmesi yer almaktadır (Tang vd, 2021; Ölmez vd, 2022). Doğal probiyotikler çoğunlukla süt ve süt ürünü olmayan probiyotik ürünlerden elde edilmektedir. Süt ürünlerini içeren probiyotikli besinler genellikle yoğurt ve süttten oluşmaktadır. Süt ürünü içermeyen probiyotikli besinler ise tahıl, meyve, sebze, et ve balık bazlı ürünlerdir (Tang vd, 2021). Probiyotikler ticari olarak liyofilize haplar olarak da piyasada bulunabilmektedir (Vallianou vd, 2020). *Lactobacillus (L) spp.*, *Bifidobacterium (B) spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.* ve *Saccharomyces boulardii* takviye için en sık uygulanan suşlardır (Dai vd, 2022; Song vd, 2023). Çoğu geleneksel probiyotik *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* suşları fonksiyonel gıdalar ve diyet takviyelerinde en yaygın kullanılanlardır (Nova

vd, 2016; Daniali vd, 2020; Vallianou vd, 2020; Tang vd, 2021). Bağırsakta bu canlı laktik asit bakterileri, konakçıları için faydalı olan birkaç mikrobiyal metabolit üretmek için sindirilemeyen ürünleri kullanabilir. Örneğin, kısa zincirli yağ asitleri hem fizyolojik hem de bağışıklık yanıtlarını modüle etmede faydalı olduğundan, bazı laktik asit bakterileri ve *Faecalibacterium prausnitzii* ve *Eubacterium rectale* gibi diğer kısa zincirli yağ asitlerini üreten bakteriler de enflamatuar ve metabolik hastalıklara karşı koruma potansiyeline sahip olmaktadır (Tang vd, 2021). *Bacteroidetes/Firmicutes* arasındaki ilişki gibi bazı bakteri filumlarında obeziteli insanlarda obezitesi olmayan insanlara göre daha düşük *Bacteroidetes* ve yüksek *Firmicutes* ile bozulmuş bir oran görülebilmektedir (Daniali vd, 2020; Álvarez-Arraño & Martín-Peláez, 2021; Lee vd, 2021). Bu durum alınan gıdadan enerji elde edilmesini kolaylaştırarak konağın yağ dokusunda enerji depolamasını artırıyor gibi görünmektedir. Bu değiştirilmiş mikrobiyota aynı zamanda açlıkla indüklenen yağ faktörünün bastırılmış üretimiyle sonuçlanmaktadır. Bu baskılama yağ dokusunda trigliseritlerin daha fazla depolanmasına, glukagon benzeri peptit I ve peptit YY gibi hormonların düşük salınımına yol açarak gıda alımını teşvik etmektedir. Bağırsak mikrobiyotası konağın beslenme ortamının bir parçası olarak konağın metabolik etkinliğini artırma ve bazı durumlarda konak için bir besin kaynağı görevi görme yeteneğine sahiptir (Makwana vd, 2023). İnsanlarda bağırsak mikrobiyotası, konakçısıyla birlikte gelişen ve vücut ağırlığımızın yaklaşık 1 kg'ını temsil eden karmaşık ve dinamik bir ekosistemdir. Bağırsak mikroflorası yaklaşık 10⁴ mikrobiyal hücreden (yani bir yetişkindeki insan hücrelerininkinden yaklaşık on kat daha fazla) oluşmakta ve altı ila on ana filum ve üç bin ila beş bin tür içermektedir. Bağırsaklardaki mikrop topluluklarının insan sağlığını etkileyen birçok metabolik, immünolojik ve endokrin benzeri eylemlere sahip bir organ işlevi gördüğü kabul edilmektedir. Ayrıca obezite gibi hastalığa yatkınlığı üzerinde faydalı etkileri olmaktadır. Mikrobiyotadaki değişiklikler, obezite tedavilerinin etkinliğinin sağlanmasında çok önemli rol oynamaktadır (Kang & Cai, 2018). Bağırsak mikrobiyotasının modülasyonu ve probiyotik tedavisi, obezite ve metabolik sendrom gelişimini önlemek için öngörücü, önleyici ve kişiselleştirilmiş tıpta önemli stratejiler olabilmektedir (Song vd, 2020). Probiyotikler, bağırsak mikrobiyotasının bileşimindeki dengenin korunmasına yardımcı olduklarından, obezite için potansiyel bir tedavi olarak kabul edilirler. Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı ve steatohepatit gibi patojenik durumlarda probiyotiklerin anti-obezite ve lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra anti-inflamatuar ve anti-oksidatif aktivitelerini destekleyen birçok çalışma bildirilmiştir. Probiyotikler ayrıca bağırsak bariyerinin entegrasyonunu sürdürmeye ve daha sonra endotoksin seviyesini

azaltan bağırsak geçirgenliğini azaltmaya yardımcı olmaktadır (Lee vd, 2014). Probiyotik tüketimi bazen başta gastroenterologlar olmak üzere doktorlar tarafından desteklenmektedir (Vallianou vd, 2020). Obezitenin önlenmesi veya tedavisinde probiyotiklerin etkinliği uzun süredir devam eden bir tartışma olsa da probiyotik takviyesi genellikle güvenli kabul edilmektedir (Kang & Cai, 2018; Vallianou vd, 2020). Probiyotikler, bağırsak epitel bariyer fonksiyonunu koruyarak, besinler için patojenlerle rekabet ederek ve konakçı bağışıklık tepkisini düzenleyerek, konakçı metabolizmasını iyileştirebilir, üremik toksisiteyi azaltabilir, proinflamatuvar faktör seviyelerini azaltabilir ve böbrek fonksiyon hasarının ilerlemesini geciktirebilir (Dai vd, 2022). Probiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasının bileşimini değiştirdiği, bağırsak bütünlüğünü desteklediği ve obezite ile ilişkili mikrobiyal değişiklikleri geri kazandırdığı bildirilmektedir (Daniali vd, 2020; Lee vd, 2021; Joung vd, 2021; Chai vd, 2022; Paul vd, 2022; Rani vd, 2022; Tegegne & Kebede, 2022; Makwana vd, 2023). Bunun nedeni, probiyotik mikro floranın sadece aktivitesi ve konakçı hücre mukozasının mikro florası ile teması nedeniyle değil, aynı zamanda ağızdan alınması nedeniyle etkili olmasıdır. Bununla birlikte, insan bağırsak florasında tüm probiyotik mikroorganizmalar yaygın olmadığından, bir türün avantajları diğerleri için geçerli olmayabilir. (Tegegne & Kebede, 2022). Ayrıca probiyotiklerin hipertansiyon, hiperkolesteroleminin iyileştirilmesi, kanserin önlenmesi ve immünomodülasyon dahil olmak üzere sağlığı geliştirici etkilere sahip olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte probiyotikler sağlığı korumak için beslenme stratejisinin önemli bir parçası olarak kabul edilmektedir (Lee vd, 2021). Probiyotiklerin bağışıklık sistemi fonksiyonunu düzenlemede yararlı etkileri bulunmaktadır. Son yıllarda probiyotiklere olan ilgi giderek artmaktadır (Zhang vd, 2015).

2.1. Probiyotiklerin Glukoz Metabolizması Üzerine Etkisi

Glukoz metabolizması organizmaya enerji üretiminde merkezi bir rol oynamaktadır. Hücrel replikasyon için DNA, RNA, protein ve lipidlerin sentezini destekleyen biyokimyasal öncüleri sağlamaktadır (Silva vd, 2023). Obezite genellikle lipid, glukoz ve kolesterol metabolizmasının düzensizliği, oksidatif stres, endoplazmik retikulum stresi, mikrobiyal disbiyoz ve kronik düşük dereceli inflamasyon ile karakterize edilmektedir. Obeziteye bağlı inflamasyona oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresi eşlik etmektedir (Tang vd, 2021). Probiyotikler insülin duyarlılığını artırarak sağlıklı bağışıklık sistemini korumaktadır. Ayrıca probiyotik veya simbiyotik bazlı takviyelerin glukoz ve lipid metabolizmasını, enflamatuvar ve oksidatif stres belirteçlerini iyileştirdiği rapor edilmiştir (Zhou vd, 2021). Hayvan ve insan çalışmaları

bağırsaktaki trilyonlarca bakterinin enerji homeostazı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bakteriler bağırsakta karbonhidrat fermantasyonunda önemli bir role sahiptir. Bağırsak bakterileri sindirilemeyen karbonhidratları fermente etmektedir (Daniali vd, 2020). Ayrıca kısa zincirli yağ asitlerini ve amino asitleri sentezlemektedir. Bunun sonucunda konakçıya sağlanan enerjiye katkıda bulunabilmektedir (Borgerass vd, 2018). Son zamanlarda, birçok probiyotiğin glukoz metabolizmasını düzenleyici aktivitelere sahip olduğu kanıtlanmıştır. Probiyotiklerin obezite, insülin direnci ve glukoz birikimi ile karakterize edilen T2DM'nin patogenezinde yer alan önemli bir faktör olduğu gösterilmektedir. İnsülin direnci, insülin etkisine ve artan insülin salınımına karşı periferik direnç olarak adlandırılmaktadır. Buda β -hücrelerinin yıkımına ve işlevinin kaybolmasına yol açmaktadır. İnsülin direnci serbest yağ asitlerinin üretimine ve adipoz dokuda trigliserit parçalanmasına sebep olarak hepatik glukoneogenezi teşvik etmektedir. Ancak iskelet kasında glukoz alımını ve metabolizmasını inhibe ederek, glukoz metabolizmasının bozulmasına neden olmaktadır (Tang vd, 2021).

2.2. Probiyotiklerin Lipid Metabolizması  zerine Etkisi

Lipid metabolizması genler,  vre ve diğer faktörlerden etkilenen  şitli enzimlerin etkisi altında lipidin sindirimini, emilimini, sentezini ve ayrışmasını içeren süreçleri ifade etmektedir (Song vd, 2023). Obezite, lipid metabolizmasının düzensizliğine ve diğer metabolik bozuklukların gelişmesine neden olmaktadır (Tang vd, 2021; Makwana vd, 2023). Anormal lipid birikimi ve bağırsak mikrobiyal disbiyozisine ek olarak obeziteye genellikle periferik kan ve dokularda yüksek seviyelerde serbest yağ asitleri eşlik etmektedir (Tang vd, 2021). Bununla birlikte, mikrobiyota bileşimindeki diyete bağlı değişiklikler, her iki faktörün de sıkı bağımlılığını vurgulayarak lipid emilimi ve enerji harcanması dahil olmak üzere konakçı enerji dengesinin düzenlenmesine neden olmaktadır (Sanz vd, 2013). Bu arada obeziteye genellikle daha yüksek seviyelerde dolaşımdaki trigliserit ve serbest yağ asitleri ile karakterize edilen hiperlipidemi eşlik etmektedir (Tang vd, 2021). Probiyotikler lipid seviyelerini düşürme, bağışıklık sistemini uyarma ve oksidatif stresi azaltmaya yardımcı olmaktadır (Paul vd, 2022). Probiyotikler, yağ asidi oksidasyonunu teşvik ederek lipid metabolizmasını iyileştirmek için kullanılmaktadır (Lv vd, 2021). Vücut ağırlığını modüle etmek için bağırsak mikrobiyota dengesinin üç ana olası mekanizması rapor edilmiştir. Kısa zincirli yağ asitleri doğrudan lipid metabolizmasını ve enerji hasadını kontrol eden nişasta, emilmemiş şekerler, selülozik ve selülozik olmayan polisakkaritler ve m sinlerin fermantasyonu yoluyla üretilmektedir. Ayrıca adipositlerin apoptozu ve yağ birikiminde azalma, kısa

zincirli yağ asitleri tarafından insülin sinyal yollarının inhibisyonu yoluyla gerçekleşmektedir (Daniali vd, 2020; Lv vd, 2021). Bu nedenle, lipid metabolizmasını kontrol ederek ve obeziteyi yöneterek metabolik hastalıkları önleyebilmektedir (Tang vd, 2021; Zhou vd, 2021; Makwana vd, 2023; Song vd, 2023). Probiyotikler, lipid metabolizmasını sindirim enzimleri üreterek, maddelerin emilimini-kullanımını teşvik ederek, kolesterolü düşürerek ve anti-inflamatuar etki göstererek düzenlemektedir (Song vd, 2023).

3. Sonuç

Sonuç olarak; bağırsak mikrobiyotasının organizmadaki metabolizmanın düzenlenmesinde önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir. Bağırsak mikrobiyotasının metabolit üretimi yoluyla konakçı fizyolojisi ile pozitif etkileşime girmesi metabolik bozuklukların önlenmesi ve tedavisinde yeni bir yaklaşım sağlayabilmektedir. Probiyotikler canlı mikroorganizma özelliğinden dolayı ilgi görmektedir. Probiyotiklerin organizmadaki fonksiyonları, birçok biyokimyasal ve biyolojik sürece katılımı göz önüne alındığında hastalarda ek gıda olarak verilmesi gerekmektedir. Probiyotik uygulamasında en fazla fayda sağlayan kritik hastalar arasında optimal zamanlamayı, dozu, süreyi ve hedef popülasyonu belirlemek gerekmektedir. Hasta tedavilerine yardımcı olarak probiyotikler gelecekteki araştırmaların odak noktası olması gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Álvarez-Arraño, V., & Martín-Peláez, S. (2021). Effects of Probiotics and Synbiotics on Weight Loss in Subjects with Overweight or Obesity: A Systematic Review. *Nutrients*, 13(10), 3627. <https://doi.org/10.3390/nu13103627>
- Bartges, J., Kushner, R. F., Michel, K. E., Sallis, R., & Day, M. J. (2017). One Health Solutions to Obesity in People and Their Pets. *Journal of Comparative Pathology*, 156(4), 326-333. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2017.03.008>
- Borgeraas, H., Johnson, L. K., Skattebu, J., Hertel, J. K., & Hjelmessaeth, J. (2018). Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obesity Reviews*, 19(2), 219-232. <https://doi.org/10.1111/obr.12626>
- Chai, Z., Yan, Y., Zan, S., Meng, X., & Zhang, F. (2022). Probiotic-fermented blueberry pomace alleviates obesity and hyperlipidemia in high-fat diet C57BL/6J mice. *Food Research International*, 157, 111396. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111396>
- Dai, Y., Quan, J., Xiong, L., Luo, Y., & Yi, B. (2022). Probiotics improve renal function, glucose, lipids, inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Renal Failure*, 44(1), 862-880. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2079522>
- Daniali, M., Nikfar, S., & Abdollahi, M. (2020). A brief overview on the use of probiotics to treat overweight and obese patients. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 15(1), 1-4. <https://doi.org/10.1080/17446651.2020.1719068>
- Joung, H., Chu, J., Kim, B. K., Choi, I. S., Kim, W., & Park, T. S. (2021). Probiotics ameliorate chronic low-grade inflammation and fat accumulation with gut microbiota composition change in diet-induced obese mice models. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 105(3), 1203-1213. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11060-6>
- Kang, Y., & Cai, Y. (2018). The development of probiotics therapy to obesity: a therapy that has gained considerable momentum. *Hormones (Athens)*, 17(2), 141-151. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0003-y>
- Lee, S. J., Bose, S., Seo, J. G., Chung, W. S., Lim, C. Y., & Kim, H. (2014). The effects of co-administration of probiotics with herbal medicine on obesity, metabolic endotoxemia and dysbiosis: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Clinical Nutrition*, 33(6), 973-981. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.12.006>
- Lee, C. S., Park, M. H., Kim, B. K., & Kim, S. H. (2021). Antiobesity Effect of Novel Probiotic Strains in a Mouse Model of High-Fat Diet-Induced

- Obesity. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*, 13(4), 1054-1067. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09752-0>
- Lof, J., Smits, K., Melotte, V., & Kuil, L. E. (2022). The health effect of probiotics on high-fat diet-induced cognitive impairment, depression and anxiety: A cross-species systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 136, 104634. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104634>
- Lv, X. C., Chen, M., Huang, Z. R., Guo, W. L., Ai, L. Z., Bai, W. D., Yu, X. D., Liu, Y. L., Rao, P. F., & Ni, L. (2021). Potential mechanisms underlying the ameliorative effect of *Lactobacillus paracasei* FZU103 on the lipid metabolism in hyperlipidemic mice fed a high-fat diet. *Food Research International*, 139, 109956. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109956>
- Makwana, S., Prajapati, J. B., Pipaliya, R., & Hati, S. (2023). Effects of probiotic fermented milk on management of obesity studied in high-fat-diet induced obese rat model. *Journal of Food Process Engineering*, 3, 1709. <https://doi.org/10.1186/s43014-022-00112-1>
- Narmaki, E., Borazjani, M., Ataie-Jafari, A., Hariri, N., Doost, A. H., Qorbani, M., & Saidpour, A. (2022). The combined effects of probiotics and restricted calorie diet on the anthropometric indices, eating behavior, and hormone levels of obese women with food addiction : a randomized clinical trial. *Nutritional Neuroscience*, 25(5), 963-975. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2020.1826763>
- Nova, E., Heredia, F. P., Gómez-Martínez, S., & Marcos, A. (2016). The Role of Probiotics on the Microbiota: Effect on Obesity. *Nutrition in Clinical Practice*, 31(3), 387-400. <https://doi.org/10.1177/0884533615620350>
- Ölmez, M., Şahin, T., Karadağoğlu, Ö., Ögün, M., Yörük, M. A., & Dalğa, S. (2022). Effect of Probiotic Mixture Supplementation to Drinking Water on the Growth Performance, Carcass Parameters and Serum Biochemical Parameters in Native Turkish Geese. *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 28(1), 131-138. <https://doi.org/10.9775/kvfd.2021.26633>
- Park, S., & Bae, J. H. (2015). Probiotics for weight loss: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Research*, 35(7), 566-575. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.05.008>
- Paul, P., Kaul, R., Harfouche, M., Arabi, M., Al-Najjar, Y., Sarkar, A., Saliba, R., & Chaari, A. (2022). The effect of microbiome-modulating probiotics, prebiotics and synbiotics on glucose homeostasis in type 2 diabetes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression of clinical trials. *Pharmacological Research*, 185, 106520. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106520>
- Pontes, K. S. S., Guedes, M. R., Cunha, M. R., Mattos, S. S., Silva, M. I. B., Naves, M. F., Marques, B. C. A. A., & Klein, M. R. S. T. (2021). Effects of

- probiotics on body adiposity and cardiovascular risk markers in individuals with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition*, 40(8), 4915-4931. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.06.023>
- Rani, K., Ali, S. A., Kaul, G., & Behare, P. V. (2022). Protective effect of probiotic and prebiotic fermented milk containing *Lactobacillus fermentum* against obesity-induced hepatic steatosis and inflammation. *Journal of Food Biochemistry*, 46(12), e14509. <https://doi.org/10.1111/jfbc.14509>
- Rouxinol-Dias, A. L., Pinto, A. R., Janeiro, C., Rodrigues, D., Moreira, M., Dias, J., & Pereira, P. (2016). Probiotics for the control of obesity - Its effect on weight change. *Porto Biomedical Journal*, 1(1), 12-24. <https://doi.org/10.1016/j.pbj.2016.03.005>
- Sanz, Y., Rastmanesh, R., & Agostoni, C. (2013). Understanding the role of gut microbes and probiotics in obesity: how far are we?. *Pharmacological Research*, 69(1), 144-155. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.021>
- Silva, E. L., Mesquita, F. P., Aragão, D. R., Portilho, A. J. S., Marinho, A. D., Oliveira, L. L. B., Lima, L. B., Moraes, M. E. A., Souza, P. F. N., & Montenegro, R. C. (2023). Mebendazole targets essential proteins in glucose metabolism leading gastric cancer cells to death. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 15, 116630. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2023.116630>
- Song, E. J., Han, K., Lim, T. J., Lim, S., Chung, M. J., Nam, M. H., Kim, H., & Nam, Y. D. (2020). Effect of probiotics on obesity-related markers per enterotype: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *EPMA Journal*, 11(1), 31-51. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00198-y>
- Song, X., Liu, Y., Zhang, X., Weng, P., Zhang, R., & Wu, Z. (2023). Role of intestinal probiotics in the modulation of lipid metabolism: implications for therapeutic treatments. *Food Science and Human Wellness*, 12(5), 1439-1449. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2023.02.005>
- Tang, C., Kong, L., Shan, M., Lu, Z., & Lu, Y. (2021). Protective and ameliorating effects of probiotics against diet-induced obesity: A review. *Food Research International*, 147, 110490. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110490>
- Tegegne, B. A., & Kebede, B. (2022). Probiotics, their prophylactic and therapeutic applications in human health development: A review of the literature. *Heliyon*, 8(6), e09725. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09725>
- Vallianou, N., Stratigou, T., Christodoulatos, G. S., Tsigalou, C., & Dalamaga, M. (2020). Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. *Current Obesity Reports*, 9(3), 179-192. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00379-w>

- Zhang, Q., Wu, Y., & Fei, X. (2015). Effect of probiotics on body weight and body-mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 67(5), 571-580. <https://doi.org/10.1080/09637486.2016.1181156>
- Zhou, L., Ding, C., Wu, J., Chen, X., Minyao, D., Wang, H., Zhang, Y., & Shi, N. (2021). Probiotics and synbiotics show clinical efficacy in treating gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Primary Care Diabetes*, 15(6), 937-947. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2021.08.005>
- Wang, C., Li, S., Xue, P., Yu, L., Tian, F., Zhao, J., Chen, W., Xue, Y., & Zhai, Q. (2021). The effect of probiotic supplementation on lipid profiles in adults with overweight or obesity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Functional Foods*, 86, 104711. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104711>

Veteriner Bilimlerinde Probiyotiklerin Terapötik, Profilaktik ve Fonksiyonel Kullanımı

Editör:

Doç. Dr. Mükremin ÖLMEZ

 ÖZGÜR
YAYINLARI

ISBN 978-975-447-823-5

9 789754 478235