

Bifidojenik Faktör Olarak Laktoz Türevlerinin Önemi

Lütfiye YILMAZ-ERSAN^{1*}, Tülay ÖZCAN¹, Arzu AKPINAR-BAYİZİT¹,
Berrak DELİKANLI¹

¹Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü, Bursa.

*e-posta: lutfiyey@uludag.edu.tr

Geliş Tarihi:25.03.2016; Kabul Tarihi:05.08.2016

Öz: Laktoz sadece memeli hayvanların sütlerinde bulunan bir disakkarittir. Oldukça düşük tatlandırma gücü, kalori değeri ve glisemik indeksi nedeniyle dikkat çekici besleyici bir özelliğe sahiptir. Aynı zamanda, diyet lif benzeri prebiyotik özelliğe sahip olup kalsiyum ve magnezyumun biyoyararlılığını arttırmaktadır. Laktoz türevleri olan laktuloz, laktitol, laktobionik asit ve tagatoz gıdalarda ve farmasötik karışımlarda bağırsak sağlığını iyileştirici prebiyotik olarak yer almaktadır. *Bifidobacterium* türleri prebiyotik mikroorganizma olarak sağlık üzerine olumlu etkileri nedeniyle farklı gıda ürünlerinde geniş ölçüde kullanılmaktadırlar. Bu derlemenin amacı, ticari olarak üretilen laktoz türevlerinin bifidojenik faktör olarak *Bifidobacterium* türlerinin gelişmelerini destekleme yeteneklerini özetlemektir.

Anahtar Kelimeler: Laktoz türevleri, prebiyotik, prebiyotik.

The Importance of Lactose Derivatives as a Bifidogenic Factor

Abstract: Lactose is a unique disaccharide, which occurs exclusively in the milk of mammals. Lactose has interesting nutritional properties due to relatively low sweetening power, caloric value and glycemic index. It also has dietary fibre-like prebiotic properties and enhances the bioavailability of calcium and magnesium. The lactose derivatives lactulose, laktitol, laktobionik acid and tagatose find applications in foods and pharmaceutical preparations as prebiotics to promote gut health. *Bifidobacterium* species as a probiotic microorganism have been used widely in different food products because of their health-promoting effects. The objective of this review is to summarize the capability of commercially available lactose derivatives to support the growth of *Bifidobacterium* species as bifidogenic factor.

Key Words: Lactose derivatives, probiotic, prebiotic.

Giriş

Sağlık üzerine etkileri kanıtlanan fonksiyonel gıdalara olan eğilim her geçen gün artış göstermektedir. Bu gıdalar arasında yer alan probiyotik ürünler, patojen bakterilerin miktarlarını azaltarak bağırsak mikrobiyotasını düzenleyen ve konakçı sağlığını iyileştiren yararlı mikroorganizmaları ya da mikrobiyal hücre bileşenlerini içermektedir (Gibson ve Roberfroid, 2008).

Probiyotikler, konakçının doğal bağırsak florasını olumlu yönde değiştirerek insan sağlığı üzerinde yararlı etkileri olan canlı mikrobiyal gıda kaynakları (Çizelge 1); prebiyotikler ise intestinal mikrobiyotada bulunan bir ya da sınırlı sayıdaki birkaç tür mikroorganizmanın (*Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi) çoğalmasını ve/veya aktivitesini seçici olarak destekleyerek konak sağlığını olumlu yönde etkileyebilen, fermente olabilen ancak sindirilemeyen gıda bileşenleri olarak tanımlanmaktadır (Shah, 2001; Gibson ve ark. 2004; Isolauri, 2004; McKinley, 2005; Krasaekoopt ve ark. 2006; Roberfroid, 2007; De Vuyst ve ark. 2008; Vasiljevic ve Shah, 2008; Sungsoo ve Finocchiaro, 2010; Saad ve ark. 2013). Sinbiyotikler, probiyotik mikroorganizmaların, prebiyotik içeren ürünlerde gelişmelerinin sağlandığı, sağlık ve beslenme metabolizmasını düzenleyici ve iyileştirici potansiyeli yüksek kombinasyon gıdalarıdır. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar ile sinbiyotik bir uygulamanın probiyotik/prebiyotik'lerin tek başına gösterdiklerinden daha fazla olumlu etkiye neden olduğu saptanmıştır (Bruzze ve ark. 2006; Ewaschuk ve Dieleman, 2006; Puccio ve ark. 2007; Roberfroid, 2007; Chouraqui ve ark. 2008; Underwood ve ark. 2009; Oliveira ve ark. 2011a; Oliveira ve ark. 2011b).

Bağırsak sistemi metabolik olarak vücudun en aktif merkezi olup, yetişkin bir insanın intestinal mikrobiyotasında 400'den fazla bakteri türü bulunmaktadır. Bu mikrobiyota sindirilemeyen karbonhidratları fermente edebilmekte, asetik asit, propiyonik asit ve butirik asit gibi kısa zincirli yağ asitlerini, laktik asit, süksinik asit ve pürivik asit gibi organik asitler ile H₂, H₂S, ve CH₄ gibi gazları oluşturabilmektedir. Bu karbonhidrat fermantasyonunun sağlık üzerine olumlu etkileri nedeniyle bağırsak florasını zenginleştirici diyet uygulamada özellikle probiyotik ve prebiyotikler önem kazanmaktadır (Pedreschi ve ark. 2003; Van der Meulen ve ark. 2004; Wang ve ark. 2010).

Çizelge 1. Probiyotiklerin etki mekanizmaları

Patojen ve zararlı bakterilerin sayılarını azaltmak	Mikrobiyel metabolizmayı (Enzimatik aktiviteyi hızlandırmak)	Bağırsıklık sistemini iyileştirmek
<input type="checkbox"/> Antimikrobiyel bileşiklerin üretimi	<input type="checkbox"/> Sindirimi sağlayan enzimlerin aktivasyonu	<input type="checkbox"/> Antikor düzeyinin artması
<input type="checkbox"/> Besin elementleri için rekabet	<input type="checkbox"/> Amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretiminin azalması	<input type="checkbox"/> Makrofaj aktivitesinin artması
<input type="checkbox"/> Kolonizasyon bölgeleri için rekabet	<input type="checkbox"/> Bağırsak duvarının fonksiyonlarının iyileştirmesi	

Sağlıklı bir bireyin intestinal sisteminde yer alan probiyotik bakterilerin biyoterapötik etki gösterebilmesi için konakçının vücuduna alması gereken canlı hücre konsantrasyonunun $10^6 - 10^8$ kob/g arasında olması gerektiği bildirilmektedir (Olaiz-Fernandez ve ark. 2006; Vasiljevic ve Shah, 2008; Röble ve ark. 2010).

Bir substratın prebiyotik etkisi, insan bağırsak mikrobiyotasında yer alan *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* gibi yararlı bakterilerin gelişmesini desteklemesi, *Clostridia* ve *Bacteriodes* gibi zararlı bakterileri inhibe etmesi ile gerçekleşmektedir. Vücudun mukoz membranları ile sindirim bölgelerinde kolonize olabilen bakterilerin probiyotik özellikli olarak değerlendirilebilmesi ve bir gıda bileşeninin prebiyotik olarak kabul edilmesi için gerekli olan koşullar Çizelge 2 de verilmektedir.

Çizelge 2. Probiyotik ve prebiyotik olarak değerlendirme koşulları

Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak değerlendirilebilmesi için;	Bir gıda bileşeninin prebiyotik olarak kabul edilmesi için;
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Mikroorganizmanın bağırsaklarda kolonize olması,	<input type="checkbox"/> Gasrtointestinal sistemin üst bölgelerinde hidrolize ve absorbe edilmemesi,
<input type="checkbox"/> Asidik mide ortamında canlılığını sürdürebilmesi,	<input type="checkbox"/> Bağırsak mikrobiyotasında <i>Lactobacillus</i> ve <i>Bifidobacterium</i> türleri tarafından selektif olarak fermente edilebilmesi,
<input type="checkbox"/> Safra asitlerine karşı dirençli olması,	<input type="checkbox"/> Bir veya sınırlı sayıda kolonik bakterisi türü için seçici substrat ihtiyaçlarını karşılaması ve bu şekilde kolonik mikrobiyotayı daha sağlıklı bir kompozisyona doğru değiştirebilmesi
<input type="checkbox"/> Antibiyotiklere karşı dirençli olması,	<input type="checkbox"/> Konak sağlığı için yararlı etkiler oluşturması gibi özellikleri taşıması gerekmektedir
<input type="checkbox"/> Patojenik ve kanserojenik etkilere karşı antagonist olması,	
<input type="checkbox"/> Antimikrobiyal maddeler üretebilmesi,	
<input type="checkbox"/> Metabolik faaliyetlerini ve canlılığını bağırsakta da sürdürerek bağırsak mukozasına tutunabilme yeteneğine sahip olması,	
<input type="checkbox"/> Bulunduğu metabolizmaya fayda sağlaması gerekmektedir	

Bifidobacterium türleri bağırsak mikrobiyotasında, anne sütü ile beslenen bebeklerde toplam bakteri florasının %95'ini, çocuk ve yetişkinlerde ise %10'unu oluşturmaktadır (Ouweland ve ark. 2002; Salminen ve ark. 2002; Soomro ve ark. 2002; Pedreschi ve ark. 2003; McKinley, 2005; Krasaekoopt ve ark. 2006; Roberfroid 2007; De Vuyst ve ark. 2008; Vasiljevic ve Shah, 2008). İnsanların bağırsak mikrobiyotasından izole edilen *Bifidobacterium* türleri;

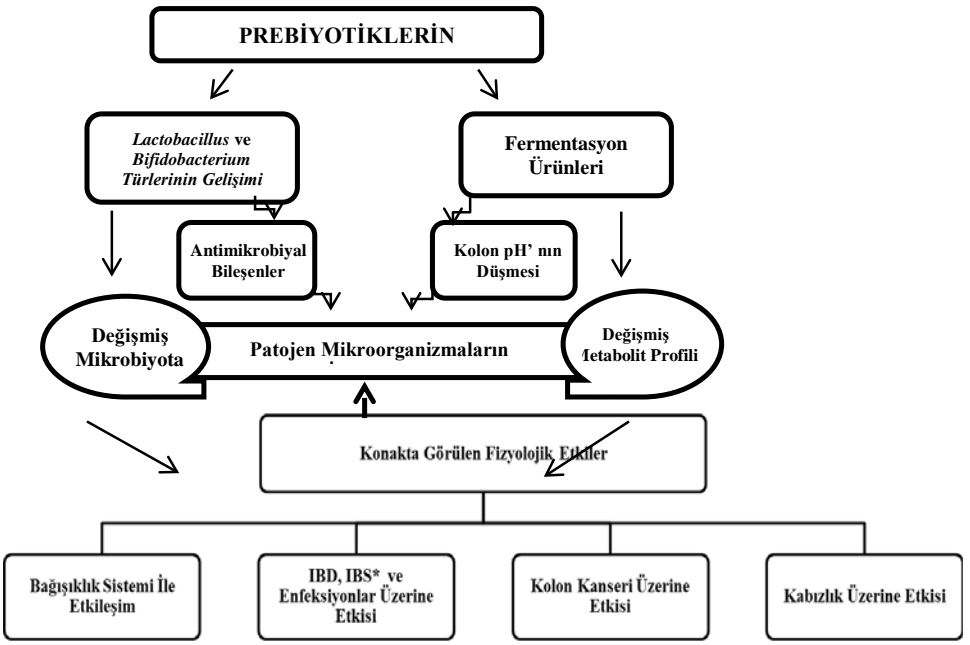
- ✓ *Bifidobacterium bifidum*
- ✓ *Bifidobacterium infantis*
- ✓ *Bifidobacterium breve*
- ✓ *Bifidobacterium adolescentis*
- ✓ *Bifidobacterium angulatum*
- ✓ *Bifidobacterium catenulatum*
- ✓ *Bifidobacterium pseudo catenulatum*
- ✓ *Bifidobacterium dentim*

İnsanlardan izole edilen *Bifidobacterium* türlerinin hepsi glikoz, galaktoz, laktoz, özellikle fruktozu karbon kaynağı, amonyağı da azot kaynağı olarak kullanabilmektedir. Glikozu, asetat ve laktata fermente ettiklerinden heterofermentatiflerdir. Bu fermentasyon mekanizmasının enzimi olan fruktoz-6-fosfat fosfoketolaz, rutin olarak *Bifidobacterium* türlerinin diğer mikroorganizmalardan ayırt edilmesinde kullanılmaktadır (Biavati ve Mattarelli, 2001; Leahy ve ark. 2005; Shah, 2006; Vasiljevic ve Shah, 2008). *Bifidobacterium* türleri karbon kaynağı olarak karbonat veya bikarbonata (ya da CO₂ gazına) ihtiyaç duymakta; ancak organik asitler, yağ asitleri ve amino asitler *Bifidobacterium*'lar için etkin karbon kaynakları olarak değerlendirilememektedir. Yalnızca sistein ve sistin zorunlu azot kaynakları olarak kullanılabilir. Bunun yanı sıra, bu bakteriler çoğalmaları ve aktivitelerini sürdürebilmeleri için "*bifidus* ya da *bifidojenik faktörler*" olarak bilinen N-asetilglukozamin gibi amino şekerlere, fruktoooligosakkaritler ve laktuloz gibi karbonhidratlara ihtiyaç duymaktadırlar (Kaptan, 2000).

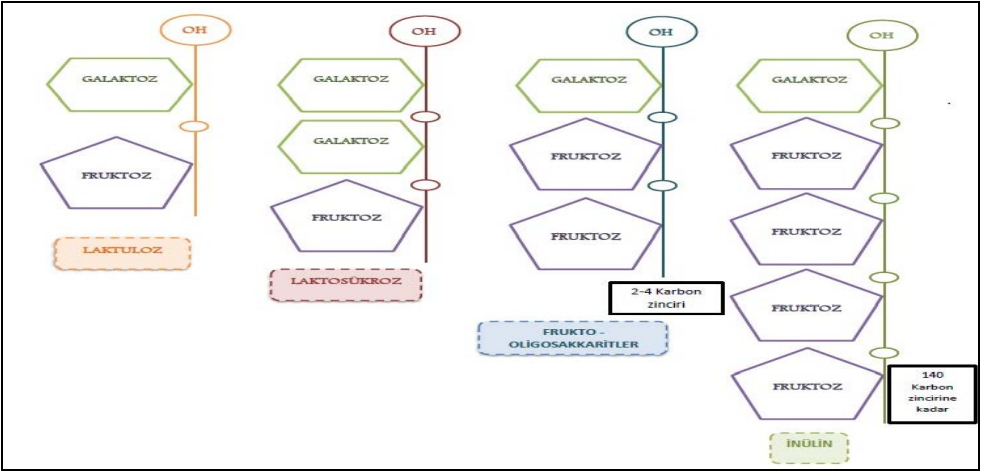
Heterofermentatif özellik gösteren *Bifidobacterium* türleri, karbonhidratların fermentasyonu sonucunda son ürün olarak kısa zincirli yağ asitlerini üretebilmektedirler. Kısa zincirli yağ asitleri, konsantrasyonuna bağlı olarak kolon tarafından absorbe edilmekte ve kolon hücrelerinin solunumu için gerekli enerjinin % 60-70'ini sağlamaktadırlar (Pompei ve ark. 2008; Rycroft ve ark. 2008). Karbonhidrat fermentasyonu süresince asidik metabolitlerin etkisiyle bağırsağın pH'sı düşmekte ve patojen bakterilerin gelişmesi de engellenmektedir. Ayrıca, *Bifidobacterium* türlerinin ince bağırsakta laktaz (β -galaktozidaz) aktivitesi düşük olan insanlarda, β -galaktozidaz enzimi üreterek laktozun parçalanmasını sağladığı ve dolayısıyla mide ağrılarını engellediği de bildirilmektedir. *Bifidobacterium* türleri konakçıya, kolesterol düşürücü, bağışıklık sistemini geliştirici, anti-karsinojenik etki, bağırsak geçiş süresinde azalma, enfeksiyonlara karşı koruyucu etki ile vitamin üretimi gibi birçok yarar sağlamaktadır. Bu nedenle bu bakterilerin yalnız ya da prebiyotiklerle sinbiyotik şekilde kullanılması canlıların gastro-intestinal sağlığını olumlu yönde geliştirmektedir (Şekil 1) (Wang ve Gibson, 1993; Samona ve ark. 1996; Tuohy ve ark., 2003; Van der Meulen ve ark. 2004).

Gıda kaynaklarından elde edilen prebiyotik substratlar, kimyasal yapılarına göre sakkarit türevleri, protein/peptidler ve yağlar olarak sınıflandırılmaktadır. Prebiyotik bileşenlerden sakkarit türevleri ise kendi aralarında disakkaritler (laktoz, laktuloz, şeker alkoller-polyo), oligosakkaritler ve polisakkaritler (fruktanlar, dirençli nişasta) olarak gruplandırılmaktadır (Ishwarya ve Prabhasakar, 2014).

Endüstride prebiyotik özelliğe sahip bileşenlerin büyük kısmını inulin bazlı fruktoooligomerler (FOS) ya da galaktoooligosakkarit (GOS) bileşikleri oluşturmaktadır. Bununla beraber transgalaktoooligosakkaritler (TOS), ksilooligosakkaritler (XOS), gentioooligosakkaritler, laktuloz (LAK), laktosukroz, inulin (INU), izomaltooligosakkarit, soya fasulyesi oligosakkaritleri (SOS), dirençli nişasta, glukooligosakkaritler, raftilin, yeni (neo) şekerler (GF_n n=1-4), oligomat, palatinoz, priodekstrinler ve sorbitol endüstride prebiyotik olarak değerlendirilmektedir (Şekil 2) (Shin ve ark. 2000; Mussatto ve Mancilha, 2007; Parracho ve ark. 2007; Sarkar, 2007; Gibson ve Roberfroid, 2008, Ishwarya ve Prabhasakar, 2014).



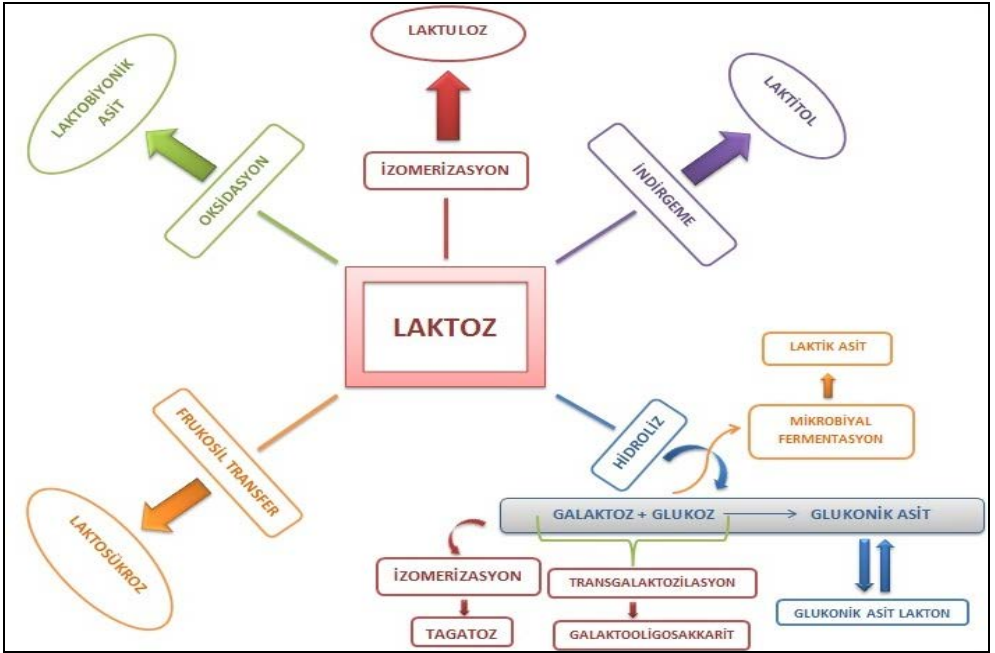
Şekil 1. Prebiyotiklerin fermentasyon etkileri (*IBD: İltihabi Bağırsak Hastalığı; IBS: İrritabl Bağırsak Sendromu)



Şekil 2. Çeşitli prebiyotiklerin temel yapısı

Laktoz Türevleri

Laktoz (süt şekeri) doğada yalnızca süt ve ürünlerinde bulunmaktadır. İnek sütünde yaklaşık %4.8 oranında ve büyük bir kısmı gerçek çözelti formunda bulunan laktoz, glikoz ve galaktoz gibi iki monosakkaritin birleşmesinden meydana gelmiş bir disakkarittir. Laktoz'un endüstriyel üretimi 100 yıldan daha fazla zaman önce başlamış olup, temelde gıda, içecek ve şekerleme endüstrisinde bileşen olarak yer almakta, ilaç endüstrisinde ise tabletlerde ve ilaçların taşınmasında sulandırıcı olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Gutierrez ve ark. 2011). Laktoz'un insan fizyolojisi için önemi uzun yıllardır bilinmektedir (Harju, 2000). Günde 5 g laktoz tüketiminin kalsiyumun biyoyararlılığını geliştirdiği, safra tuzlarının ikincil neslini engellediği ve karaciğer sirozunun etkilediği organizmaların bağışıklık sistemini geliştirdiği belirtilmektedir (Mussato ve Mancilha, 2007). Ancak laktoz ve türevlerinin (Şekil 3), sağlık üzerine etkileri ve metabolik aktiviteleri ile ilgili araştırmaların diğer prebiyotik özellik gösteren gıda bileşenleri (özellikle FOS ve GOS) kadar olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte, laktozun dünya çapında ihtiyaç fazlası ve düşük maliyetli olması; gıda, farmasötik ve kimya endüstrilerinde genişleyen uygulamaları ile laktoz türevlerinin üretimleri için yenilikçi süreçler üzerine araştırmaları hızlandırmıştır (Ganzle ve ark. 2008; Ganzle, 2012; Seki ve Saito, 2012). Bu kapsamda laktoz ve türevleri pek çok ürüne fonksiyonel amaçlı gıda katkı maddesi olarak katılmaktadır (Harju, 2000; Saarela, 2003; Tarakçı ve Küçüköner, 2005).



Şekil 3. Biyoaktif özellikli laktoz türevleri

İntestinal mukozaya tutunabilme yetenekleri ile *Bifidobacterium* türleri laktozu değerlendirerek fermente edebilmekte ve böylelikle laktoz kullanımını iyileştirmektedirler.

Fermentasyonları sonucu laktik ve asetik asit oluşturmakta, bu asitler de bağırsak pH'sını düşürerek patojen bakterilerin gelişimini engellemektedir (Kaur ve ark. 2002; Espinoza ve Navarro, 2010; Puneeth-Kumar ve ark. 2012).

Goderska ve ark. (2008), prebiyotik içeren çeşitli sakkarit türevlerinin *Lactobacillus acidophilus* ve *Bifidobacterium bifidum* gelişimi üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında, glikoz, laktoz ve sakkarozun, test edilen bütün bakteriyel suşlar için en kolay fermente edilebilen sakkaritler olduğunu belirlemişlerdir. Bu substratların kullanımı ile oluşan son ürünlerin çeşit ve miktarlarının suşa bağlı olduğunu ve *Bifidobacterium bifidum*'un sakkaroz ve laktozu prebiyotiklere göre daha iyi değerlendirebildiğini saptamışlardır.

Laktuloz (4-0-β-Dgalaktopiranosil-D-fruktoz) ilk kez 1930 yılında Montgomery ve Hudson tarafından kimyasal bir reaksiyon sonucu laktozdan elde edilmiştir (Akalm, 2002; Özden, 2005). Galaktoz ve fruktoz monosakkaritlerinden oluşan laktuloz doğada bulunmayan sentetik bir disakkarittir. Sütün ısıl işlemi sırasında az miktarda oluşan ve son yıllarda bu işlemin göstergesi olarak değerlendirilen laktuloz, endüstriyel olarak alkali solüsyonlardan laktozun izomerizasyonu ile oluşmaktadır (Castro ve ark. 1987; Tamura ve ark. 1993). Moleküler yapısı laktoza benzer olan laktulozun tek farkı laktozdan arta kalan glikozun fruktozla izomeri olmasıdır. Laktuloz bebek mamaları, çocuk gıdaları, değişik tür şekerlemeler ile alkolsüz içeceklerin formülasyonlarında farklı oranlarda kullanılmaktadır (Saarela ve ark. 2003). Laktulozun *Bifidobacterium* türlerinin gelişmesinde etkili bir faktör olması nedeniyle laktuloza “*bifidus faktörü*” adı verilmiştir. Laktuloz insan ince bağırsağında mukoza hücreleri tarafından salgılanan β-galaktozidaz enzimi ile hidrolize edilememektedir. *Bifidobacterium*, laktobasil ve enterokokların bazı suşları gibi probiyotik bakteriler laktulozu fermente ederek laktik ve asetik asit oluşturmakta, bu asitlerde bağırsak pH'sını düşürmektedir (Petuely, 1957; Tamura ve ark. 1993).

Yapılan birçok *in vivo* çalışmada laktuloz'un *Bifidobacterium* türlerinin gelişmesi üzerine etkileri incelenmiş ve *Bifidobacterium*'lar tarafından üretilen organik asitlerin bağırsak florasındaki zararlı bakterilerin gelişmesini inhibe ettiği belirlenmiştir. Bununla birlikte, laktuloz uygulaması ile *Bifidobacterium* türlerinin dominant hale geçerek bağırsak florasının olumlu yönde etkilendiği saptanmıştır (Terada ve ark. 1992; Tamura ve ark. 1993; Kaptan, 2000; Venema ve ark. 2005).

Kneifel ve ark. (2000), 9 *Bifidobacterium* ile 17 *Lactobacillus* türünün, prebiyotik öneme sahip karbonhidratları (glikoz, fruktoz, sukroz, laktoz, eliksor, GOS, MOS; FOS, raftiloz, actilight vb) içeren ortamda gelişmelerini *in vitro* olarak incelemiştir. İnulin, laktuloz ve laktitol gibi karbonhidrat bileşiklerinin *Bifidobacterium* türleri tarafından kullanılmasının çok değişken olduğunu aynı zamanda laktulozun *Bifidobacterium* türlerinin birkaç türü için yoğun bir şekilde gelişmeyi teşvik edici olduğunu saptamışlardır.

Tabatabaie ve Mortazavi (2008) probiyotik kültürlerin yoğurt üretiminde kullanılabilirliklerini inceledikleri çalışmada laktuloz ve laktuloz içermeyen iki farklı yoğurt üretimi gerçekleştirmişlerdir. 4 °C'de 5 haftalık depolama sürecinde *Lactobacillus rhamnosus* ve *Bifidobacterium bifidum* kültürlerinin laktuloz varlığında canlılıklarını koruyabildiklerini saptamışlardır.

Laktitol, birçok gıda ürününde kullanılan sakkaroz yerine geçebilen bir tatlandırıcıdır. Laktitol kanın glikoz ve insülin seviyelerini etkilemediği için diyabet hastaları tarafından kolay tolere edilebilen, güvenli ve düşük kalori değerli bir gıda katkı maddesidir. Laktozun

yüksek sıcaklık ve basınçta katalitik hidrojenizasyonu ile elde edilen laktitolün anhidroz laktitol, laktitol monohidrat, laktitol dihidrat ve laktitol trihidrat olarak dört kristalleşmiş şekli bulunmaktadır. Prebiyotik olarak kullanıldığı zaman laktitol bağırsak florasında amonyak oluşumunu azaltmakta ve kalsiyum ile magnezyumun bağırsakta emilimini arttırmaktadır. Ayrıca laktuloz ve laktitol, sistemik ensefalopati, hiperamonemi ve kronik kabızlığın tedavisinde de kullanılmaktadır (Kontula, 1999; Haltnen ver ark. 2001). Makelainen ve ark. (2010) tarafından yapılan bir araştırmada, laktitolun *Bifidobacterium lactis* Bi-07 ve *Bifidobacterium infantis* tarafından fermente edilebildiği saptanmıştır.

Laktobionik asit (LBA), laktoz molekülündeki glikozun serbest aldehit grubunun karboksil grubuna oksidasyonu sonucu üretilmektedir. Laktobionik asit ilk kez Fischer ve Meyer (1889) tarafından brom ile okside edilmiş laktozdan sentezlenmiştir. Daha sonra yapılan araştırmalarda LBA'nın üretimi için kimyasal, heterojen katalitik oksidasyon, elektrokimyasal ve biyokatalitik yöntemler araştırılmıştır. Endüstriyel uygulamalar dikkate alındığında son üç oksidasyon prosesinin ekonomik açıdan daha uygun olduğu görülmektedir. Mineral maddeler ile güçlü bir kompleks oluşturabilmesi gıda endüstrisinin bir çok uygulamasında gıda katkı maddesi olarak değerlendirilmesini sağlamıştır. Gıda endüstrisinde yoğurt, peynir üretimi sırasında bu ürünlerin fermantasyon ve olgunlaşma süresini kısaltmada, gıdaların acı tatlarının gidermede, sabit bir jel yapısının oluşumunu teşvik etmede, tat ve aromanın zenginleştirilmesinde, ekşilik tadını iyileştirmede, bitkisel yağların kısmi hidrojenizasyonunda, oksidasyonunun engellenmesinde, taze aromanın ve aroma sürekliliğinin korunmasında ve indirgenmiş laktoz içerikli süt ürünlerinin üretiminde kullanılabilir (Nordkvist ve ark. 2007; Playne ve Crittenden, 2009; Nakano ve ark. 2010; Alonso ve ark. 2011). Sindirim enzimlerine dayanıklı olan laktobionik asidin prebiyotik özellik gösterdiği ifade edilmekle birlikte, bağırsak mikrobiyotası tarafından kullanılabilirliği üzerinde yeterince çalışma bulunmamaktadır (Saarela ve ark. 2003; Schaafsma, 2008).

Tagatoz üretiminde laktoz önce hidroliz yoluyla glikoz ve galaktoz'a ayrıştırılmaktadır. Galaktoz da alkali koşullar altında izomerleştirilerek kalsiyum hidroksit yardımıyla D-tagatoz üretilmektedir. Oluşan son ürün saflaştırılabildiği gibi katı tagatoz kristallendirme yoluyla da üretilmektedir. Bağırsaklarda fermente olan tagatoz, laktik asit bakterilerini gelişmesi ve bütirat üretimi üzerine olumlu etkisi olması nedeniyle prebiyotik olarak değerlendirilmektedir. Düşük kalorili bir tatlandırıcı olması ve prebiyotik özelliği nedeniyle süt ürünleri, şekerlemeler, içecekler, sakızlar ve besin takviyelerinde kullanılmaktadır (Levin, 2002; Venema ve ark. 2005).

Sonuç

Probiyotiklerin sağlık üzerine olumlu etkilerinin detaylı bir şekilde anlaşılması, bu mikroorganizmaların gıda sektöründe kullanımını her geçen gün arttırmaktadır. Laktoz türevlerinin prebiyotik olarak kullanımına yönelik *in vitro* çalışmalar olmakla birlikte, *in vivo* koşullarda özellikle *Bifidobacterium* türlerinin fermantasyon yetenekleri ve insan sağlığı üzerine etkilerinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu alanda yapılacak çalışmalar ile gıda, tıp ve farmakoloji alanında bu bileşenlerin daha fazla kullanım alanı bulacağı düşünülmektedir.

Kaynaklar

- Akalın S. 2002. Laktuloz üretimi, gıda ve farmakoloji endüstrisinde kullanımı. *Gıda*, 27: 475-478.
- Alonso S., Rendueles M. and M. Diaz. 2011. Efficient lactobionic acid production from whey by *Pseudomonas taetrolens* under pH-shift conditions. *Bioresource Technology*, 102: 9730-9736.
- Biavati B. and P. Mattarelli. 2001. The family *Bifidobacteriaceae*. In: *The prokaryotes*. (M Dworkin, S Falkow, E Rosenberg, KH. Schleifer, E Stackebrandt, editors). New York, Springer-Verlag.
- Bruzzese E., Volpicelli M., Squaglia M., Tartaglione A. and A. Guarino. 2006. Impact of prebiotics on human health. *Digestive and Liver Disease*, 38: 283-287.
- Castro M., Calvo M.M. and A. Olano. 1987. Chromatographic determination of lactulose. *Chromatographia*, 23: 132-136.
- Chouraqui J.P., Grathwohl D., Labaune J.M., Hascoet J.M., de Montgolger I., Leclaire M., Giarre M. and P. Steenhout. 2008. Assessment of the safety, tolerance and protective effect against diarrhea of infant formulas containing mixtures of probiotics or probiotics and prebiotics in a randomized controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 87: 1365-1373.
- De Vuyst L., Falony G. and F. Leroy. 2008. Probiotics in fermented sausages. *Meat Science*, 80: 75-78.
- Espinoza Y.R. and Y.G. Navarro. 2010. Non-dairy probiotic products. *Food Microbiology*, 27: 1-11.
- Ewaschuk J.B. and L.A. Dieleman. 2006. Probiotics and prebiotic synchronous inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, 12: 5941-5950.
- Fischer E. and J. Meyer. 1889. Oxydation des milchzuckers. *Deutsche Chemische Gesellschaft*, 22: 361-364.
- Ganzle M.G. 2012. Enzymatic synthesis of galactooligosaccharides and other lactose derivatives (heterooligosaccharides) from lactose. *International Dairy Journal*, 22: 116-122.
- Ganzle M.G., Haase G. and P. Jelen. 2008. Lactose: crystallization, hydrolysis and value-added derivatives. *International Dairy Journal*, 18: 685-694.
- Gibson G.R., Probert H.M., Van Loo J., Rastall R.A. and M.B. Roberfroid. 2004. Dietary modulation of the human colonic microbiota: Updating the concept of prebiotics. *Nutrition Research Reviews*, 17: 259-275.
- Gibson G.R. and M. Roberfroid. 2008. *Handbook of prebiotics*. (FL Boca Raton, editor). CRC Press. 504 p.
- Goderska K., Nowak J. and Z. Czarnecki. 2008. Comparison of the growth of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* species in media supplemented with selected saccharides including prebiotics. *ACTA Scientiarum Polonorum*, 7: 5-20.
- Gutierrez L.F., Hamoudi S. and K. Belkacemi. 2011. Selective production of lactobionic acid by aerobic oxidation of lactose over gold crystallites supported on mesoporous silica. *Applied Catalysis A: General*, 402: 94-103.
- Halttinen H., Rajakylä E., Nurmi J., Perkkäläinen P. and I. Pitkanen. 2001. Comparison of two melting range analysis methods with lactitol monohydrate. *Thermochimica Acta*, 38: 55-65.
- Harju M. 2000. Milk sugar and minerals as ingredients. *International Journal of Dairy Technology*, 54: 61-63.
- Ishwarya S.P. and P. Prabhasankar. 2014. Prebiotics: Application in bakery and pasta products. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 54: 511-522.
- Isolauri E. 2004. The role of probiotics in pediatrics. *Current Pediatric reviews*, 14: 104-109.
- Kaptan H. 2000. Bifidobacterialar. *Gıda*, 25: 459-465.

- Kaur I.P., Chopra K. and A. Saini. 2002. Probiotics: Potential pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15: 1-9.
- Kneifel W., Rajal A. and K.D. Kulbe. 2000. *In vitro* growth behaviour of probiotic bacteria in culture media with carbohydrates of prebiotic importance. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 12: 27-34.
- Kontula P., Suihko M.L., Wright A.V. and T. Mattila-Sandholm. 1999. The effect of lactose derivatives on intestinal lactic acid bacteria. *Journal of Dairy Science*, 82: 249-256.
- Krasaekoopt W., Bhandari B. and H. Deeth. 2006. Survival of probiotics encapsulated in chitosan-coated alginate beads in yoghurt from UHT- and conventionally treated milk during storage. *LWT-Food Science Technology*, 39: 177-183.
- Leahy S.C., Higgins D.G., Fitzgerald G.F. and Va D. Sinderen. 2005. Getting better with *Bifidobacteria*. *Journal of Applied Microbiology*, 98: 1303-1315.
- Levin G.V. 2002. Tagatose, the new GRAS sweetener and health product. *Journal of Medicine and Food*, 5: 23-36.
- Makelainen H., Saarinen M., Stowell J., Rautonen N. and A.C. Ouwehand. 2010. Xylo-oligosaccharides and lactitol promote the growth of *Bifidobacterium lactis* and *Lactobacillus* species in pure cultures. *Beneficial Microbes*, 1: 139-148.
- McKinley M.C. 2005. The nutrition and health benefits of yoghurt. *International Journal of Dairy Technology*, 58: 1-12.
- Mussatto S.I. and I.M. Mancilha. 2007. Non-digestible oligosaccharides. *Carbohydrate Polymers*, 68: 587-597.
- Nakano H., Kiryu T., Kiso T. and H. Murakami. 2010. Biocatalytic production of lactobionic acid. In: *Biocatalysis and biomolecular engineering*. (CT Hou, JF Shaw, editors). USA: John Wiley & Sons, Inc. 391-404 p.
- Nordkvist M., Nielsen P.M. and J. Villadsen. 2007. Oxidation of lactose to lactobionic acid by a *Microdochium nivale* carbohydrate oxidase: kinetics and operational stability. *Biotechnology and Bioengineering*, 97: 694-707.
- Olaiz-Fernandez G., Rivera-Dommarco J., Shamah-Levy T., Rojas R., Villalpando-Hernandez S. and M. Hernandez-Avila. 2006. National health and nutrition survey. *National Institute of public health*, 131.
- Oliveira A., Florence P., Perego M. and A. Oliveira. 2011a. Use of lactulose as prebiotic and its influence on the growth, acidification profile and viable counts of different probiotics in fermented skim milk. *International Journal of Food Microbiology*, 145: 22-27.
- Oliveira R., Perego P., Oliveira M. and A. Converti. 2011b. Effect of inulin as a prebiotic to improve growth and counts of a probiotic cocktail in fermented skim milk. *LWT-Food Science and Technology*, 44: 520-523.
- Ouwehand A.C., Salminen S. and E. Isolauri. 2002. Probiotics: An overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek*, 82: 279-289.
- Özden A. 2005. Laktuloz-Prebiyotik. *Güncel Gastroenteroloji*, 4: 209-222.
- Parracho H., McCartney A.L. and G.R. Gibson. 2007. Probiotics and prebiotics in infant nutrition. *Proceedings of Nutrition Society*, 66: 405-411.
- Pedreschi R., Campos D., Noratto G., Chirinos R. and L. Cisneros-Zevallos. 2003. Andean yacon root (*Smallanthus sonchifolius* Poepp. Endl) fructooligosaccharides as a potential novel source of prebiotics. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51: 5278-5284.
- Petuely F. 1957. Der bifidusfaktor. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 82: 1957-1960.

- Playne M.J. and R.G. Crittenden. 2009. Galacto-oligosaccharides and other products derived from lactose. In: Lactose, water, salts and minor constituents (PLH McSweeney, PF Fox, editors). New York, NY, USA: Springer. 121-201 p.
- Pompei A., Cordisco L., Raimondi S., Amaretti A., Pagnoni U.M., Matteuzzi D. and M. Rossi. 2008. *In vitro* comparison of the prebiotic effects of two inulin-type fructans. *Anaerobe*, 14: 280-286.
- Puccio G., Cajazzo C., Meli F., Rochat F., Grathwohl D. and P. Steenhout. 2007. Clinical evaluation of a new starter formula for infants containing live *Bifidobacterium longum* BL999 and prebiotics. *Nutrition*, 23: 1-8.
- Puneeth-Kumar C.L., Sushma-Saroja Y., Mukesh-Kumar D.J. and P.T. Kalaichelvan. 2012. Bifidobacteria for life betterment. *World Applied Sciences Journal*, 17: 1454-1465.
- Roberfroid M. B. 2007. Prebiotics: The concept revisited. *Journal of Nutrition*, 137: 830-837.
- Röble C.H., Auty M., Brunton N., Gormley R. and F. Butler. 2010. Alginate coating as carrier of oligofructose and inulin and to maintain the quality of fresh-cut apples. *Innovative Food Science Emerging Technology*, 11: 203-209.
- Rycroft C.E., Jones M.R., Gibson G.R. and R.A. Rastall. 2008. A comparative *in vitro* evaluation of the fermentation properties of prebiotic oligosaccharides. *Journal of Applied Microbiology*, 91: 878-887.
- Saad N., Delattre C., Urdaci M., Schmitter J.M. and P. Bressollier. 2013. An overview of the last advances in probiotic and prebiotic field. *LWT-Food Science Technology*, 50: 1-16.
- Saarela M., Hallmaa K., Mattila-Sandholm T. and J. Mattö. 2003. The effect of lactose derivatives lactulose, lactitol and lactobionic acid on the functional and technological properties of potentially probiotic *Lactobacillus* strains. *International Dairy Journal*, 13: 291-302.
- Salminen S., Ouwehand A.C. and E. Isolauri. 2002. Probiotics: An overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek*, 82: 279.
- Samona A., Robinson R.K. and S. Marakis. 1996. Acid production by *Bifidobacteria* and yoghurt bacteria during fermentation and storage of milk. *Food Microbiology*, 13: 275-280.
- Sarkar S. 2007. Potential of prebiotics as functional foods. *Nutrition and Food Science*, 373: 168-177.
- Schaafsma G. 2008. Lactose and lactose derivatives as bioactive ingredients in human nutrition. *International Dairy Journal*, 18: 458-465.
- Seki N. and H. Saito. 2012. Lactose as a source for lactulose and other functional lactose derivatives. *International Dairy Journal*, 22: 110-115.
- Shah N.P. 2001. Functional foods from probiotics and prebiotics. *Food Technology*, 55: 46-53.
- Shah N.P. 2006. Probiotics and fermented milk. In: *Manufacturing yogurt and fermented milk*. (RC, Chandan, editor). Oxford, U.K.: Blackwell Publishing Ltd. 341-354 p.
- Shin H.S., Lee H., Pestka, J.J. and Z. Ustunol. 2000. Growth and viability of commercial *Bifidobacterium* spp. in skim milk containing oligosaccharides and inulin. *Journal of Food Science*, 65: 884-887.
- Soomro A.H., Masud J. and K. Anwaar. 2002. Role of lactic acid bacteria (LAB) in food preservation and human health. *Pakistan Nutrition*, 1: 20.
- Sungsoo C.H. and E.T. Finocchiaro. 2010. Handbook of prebiotics and probiotics Ingredients. In: *Health benefits and food applications*. (FL Boca-Raton, editor). CRC Pres 435 p.
- Tabatabaie F. and A. Mortazavi. 2008. Influence of lactulose on the survival of probiotic strains in yoghurt. *World Applied Sciences Journal*, 3: 88-90.

- Tamura V., Mizota T., Shihamura S. and Y. Tomitam. 1993. Lactulose and its application to the food and pharmaceutical industries. Bulletin of the IDF, 289: 43-53.
- Tarakçı Z. ve E. Küçüköner. 2005. Laktoz, laktoz türevleri ve gıda sanayinde kullanımı. Gıda, 30: 261-267.
- Terada A., Hara H., Kataoka M. and T. Mitsuoka. 1992. Effect of lactulose on the composition and metabolic activity of the human faecal flora. Microbial Ecology in Health and Disease, 5: 43-50.
- Tuohy K.M., Probert H.M., Smejkal C.W. and G.R. Gibson G.R. 2003. Using probiotics and prebiotics to improve gut health. Drug Discov Today, 8: 692-700.
- Underwood M.A., Salzmand N.H., Bennett S.H., Barman M., Mills D.A., Marcobal A., Tancredi D.J., Bevins C.L. and M. Sherman. 2009. A randomized placebo controlled comparison of 2 prebiotic/probiotic combinations in preterm infants: Impact on weight gain, intestinal microbiota and fecal short chain fatty acids. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 48: 216-225.
- Van der Meulen R., Avonts L. and L.D. Vuyst. 2004. Short fractions of oligofructose are preferentially metabolized by *Bifidobacterium animalis* DN-173 010. Applied and Environmental Microbiology, 70: 1923-1930.
- Vasiljevic T. and N.P. Shah. 2008. Probiotics-from Metchnikoff to bioactives. International Dairy Journal, 18: 714-728.
- Venema K., Vermunt S.H.F. and E.J. Brink. 2005. D-tagatose increases butyrate production by the colonic microbiota in healthy men and women. Microbial Ecology in Health and Disease, 17: 47-57.
- Wang X. and G.R. Gibson. 1993. Effects of the *in vitro* fermentation of oligofructose and inulin by bacteria growing in the human large intestine. Journal of Applied Bacteriology, 75: 373-80.
- Wang J., Sun B., Cao Y. and C. Wang. 2010. *In vitro* fermentation of xylooligosaccharides from wheat bran insoluble dietary fiber by *Bifidobacteria*. Carbohydrate Polymers, 82: 419-423.