

Bütirik Asit: Yapısı, Özellikleri ve Sağlık Üzerine Etkileri

Abdullah ÇAĞLAR, Oktay TOMAR, Teslime EKİZ*

Afyon Kocatepe Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, GıdaMühendisliği Bölümü AFYONKARAHİSAR

*Corresponding author e-mail: tekiz@aku.edu.tr

ÖZ

Kısa zincirli yağ asitleri; bağırsak lümeninde, sindirilmemiş diyet karbonhidratları gibi çeşitli maddelerin bakteriyel fermantasyonuyla üretilen organik asitlerdir. Fermente edilebilir karbonhidrattan kolonik kısa zincirli yağ asitleri oluşumu, kolonik epitelyumun morfolojik ve işlevsel bütünlüğünün korunması gibi birçok fonksiyon için önemlidir. Üretilen bu kısa zincirli yağ asitlerinden birisi de, bütirik asittir. Bütirik asit (bütirat) sütte doğal olarak bulunan bir maddedir. Gıda maddeleri ve içecek endüstrisinde uygulamaları çok iyi bilinen bütirik asitin birçok kullanım alanı bulunmaktadır. Çeşitli üretim yöntemleri ile elde edilen bütirik asit, doğrudan ve dolaylı olarak farklı fizyolojik etkilere sahiptir. Diğer kısa zincirli yağ asitleri ile karşılaştırıldığında, biyolojik fonksiyonları arasında ayrı bir yere sahip olan bütirik asit, epitel hücreleri için enerji kaynağıdır. Bu madde, kolonik sağlığı etkileyen çok çeşitli hücresel işlevleri de etkilemektedir. Bütirat, kolonik savunma bariyerinin çeşitli bileşenlerini takviye ederek ve oksidatif stresi azaltarak inflamasyon ve karsinogenez inhibisyonu gibi çeşitli kolonik mukozal fonksiyonlar üzerinde güçlü etkiler gösterir. Ayrıca bu madde, yetersiz bütirik asit metabolizması sonucunda insanlarda gelişen ülseratif kolitin ve sindirim sisteminde görülen Crohn hastalığına sahip kişilerin tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu derlemenin amacı, bütirik asitin önemi ve insan sağlığı üzerinde sahip olduğu çeşitli fonksiyonları hakkında genel bir bakış sağlamaktır.

Anahtar Kelimeler: Bütirik asit, Bütirat, Kısa zincirli yağ asitleri, Kolon, Sağlık.

Butyric Acid: Structure, Properties and Effects on Health

ABSTRACT

Short chain fatty acids are organic acids produced in the intestinal lumen by bacterial fermentation of various substances such as undigested diet carbohydrates. Colonic short chain fatty acids formation from fermentable carbohydrate is important for many functions, such as preserving the morphological and functional integrity of the colonic epithelium. One of these short chain fatty acids produced is butyric acid. Butyric acid (butyrate) is a naturally-found substance in milk. There are many applications of butyric acid, which are well known in foodstuffs and beverage industry. Butyric acid obtained by various production methods has different direct and indirect physiological effects. When compared to other short chain fatty acids, butyric acid, which has a distinctive biological function, is a source of energy for epithelial cells. This substance affects a wide range of cellular functions that affect colonic health. Butyrate has strong effects on various colonic mucosal functions such as inflammation and inhibition of carcinogenesis by supplementing various components of the colonic defense barrier and reducing oxidative stress. It is also used in the treatment of people with Crohn's disease in the digestive tract and ulcerative colitis that develop in humans as a result of inadequate butyric acid metabolism. The purpose of this review is to provide an overview of the importance of butyric acid and the various functions that butyric acid has on human health.

Key Words: Butyric acid, Butyrate, Short-chain fatty acids, Colon, Health.

GİRİŞ

Kısa zincirli yağ asitleri esas olarak, sindirilmemiş şekerlerin ve diyet lifinin bağırsak bakteri florası tarafından gerçekleştirilen fermantasyonunun nihai ürünleridir (Rombeau ve ark. 1986, Cummings ve ark. 2004). Kısa zincirli yağ asitleri 1 ila 6 karbon atomlu organik yağ asitleridir. Farklı karbon zincir uzunluklarına sahip olan (asetat (C2), propiyonat (C3), bütirat (C4), valerat (C5) ve kaproat (C6)) kısa zincirli yağ asitleri, diyet ve bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonuna bağlı olarak değişik miktarlarda üretilmektedir (van Nuenen ve ark. 2003). Asetat (C2), propionat (C3) ve bütirat (C4) memeli fizyolojisinin içerdiği en önemli kısa zincirli yağ asitleridir (Canani ve ark. 2011). Propiyonik ve bütirik asit üretimi, özel bakteri gruplarının faaliyeti sonucu oluşmaktadır. Kısa zincirli yağ asitlerinin büyük bir kısmını oluşturan asetat ise pek çok bakteri grubu tarafından üretilmektedir (Raman ve ark. 2016). Ayrıca, üretilen bu asetat bağırsak bakterileri tarafından bütirat üretimi için kullanılmaktadır (Duncan ve ark. 2005).

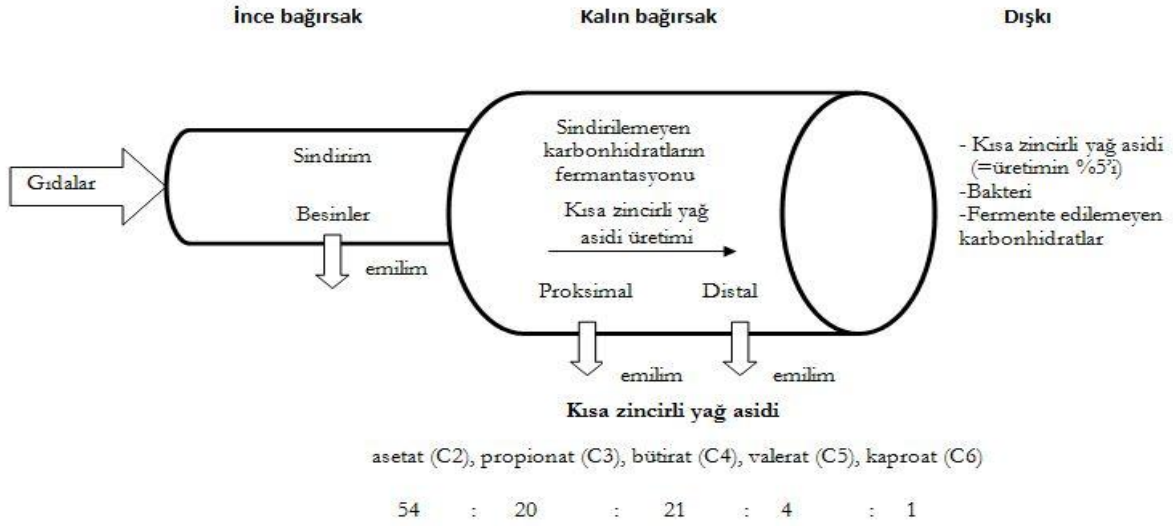
Kısa zincirli yağ asitleri üretiminin oranı ve miktarı, kolondaki mikroflora türü ve miktarlarına, substrat kaynağına ve bağırsaktan geçiş süresine bağlıdır (Wong ve ark. 2006). Bunlar kör bağırsak ve rektum arasında azalan bir fark ile tüm kalın bağırsak boyunca üretilmektedir (Smith ve Bryant 1979). Kısa zincirli yağ asitlerinin oluşumunda karbonhidratlar kantitatif olarak en önemli rolü oynamaktadır (Topping ve Clifton 2001, Macfarlane ve Macfarlane 2003). İnce bağırsakta sindirim ve farklı besin maddelerinin emilimi gerçekleşirken, buna karşın kalın bağırsakta gıda kalıntılarının mikrobiyal fermantasyonu gerçekleşmektedir. Diyet liflerinin ve dirençli nişastaların kolonik mikrobiyota tarafından sakkarolitik fermantasyonu kısa zincirli yağ asitlerinin, özellikle asetat, propionat ve bütiratın oluşumuna yol açmakta, aynı zamanda valerat ve kaproat da oluşturmaktadır. Kısa zincirli yağ asitleri hızla emilir ve sonunda üretilen kısa zincirli yağ asitlerinin yaklaşık %5' i dışkıda kalır (Watzl ve ark. 2005, Hamer 2009) (şekil 1). Kısa zincirli yağ asitleri pK değeri $\leq 4,8$ olan zayıf asitlerdir ve gastrointestinal sistemin pH değeri neredeyse nötrdür, kısa zincirli yağ asitlerinin %90-99' u serbest asitlerden ziyade anyonlar olarak gastrointestinal sistemde bulunur (Anonim 2015a). Kısa zincirli yağ asidi üretimi, esas olarak, ince bağırsakta sindirilmeyen diyet lifi olarak karbon kaynaklı enerjinin kurtarılmasına olanak tanır (Hamer 2009). Kısa zincirli yağ asidinin, insanların toplam kalorik gereksinimlerinin yaklaşık %5-15' ine katkıda bulunabileceği tahmin edilmektedir (Bergman 1990). Roediger 1980' lerin başında kısa zincirli yağ asitlerinin kolonositlerin beslenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Roediger 1980). Sonraki klinik araştırmalar ve hayvan deneyleri, kolit

tedavisinde kısa zincirli yağ asitlerinin terapötik etkinliğini göstermiştir (D'Argenio ve ark. 2007).

Alınan karbonhidratların çoğunluğu ince bağırsakta emilmemekle birlikte kolonda anaerobik bakteri florası tarafından kısa zincirli yağ asitlerine dönüştürülmektedir (Levitt 1983). Normal kolon florasını oluşturan çeşitli bakteri popülasyonlarının, çeşitli şekillerde üretilen kısa zincirli yağ asitlerinin türünü ve miktarını etkilediği göz önüne alındığında (Scheppach ve ark. 1992), bağırsağın mikroflora dengesizliği kısa zincirli yağ asitleri metabolizmasında önemli ölçüde zarar oluşturabilir (Clausen 1992). Kısa zincirli yağ asitleri kolonisitler tarafından ya absorbe edilebilmekte ya da kullanılabilir. Aksi takdirde karaciğer tarafından absorbe edilebilmekte ve metabolize olabilmektedir (Scheppach 1998). Fermente edilebilir karbonhidrattan kolonik kısa zincirli yağ asitleri oluşumu, kolonik epitelyumun morfolojik ve işlevsel bütünlüğünün korunması için önemlidir (Pouillart 1998). Spesifik kısa zincirli yağ asitleri, gastrointestinal bozukluklar, kanser ve kardiyovasküler hastalık oluşma riskini azaltabilir (Wong ve ark. 2006). Kolonik sağlık ve bariyer fonksiyonunun bakımı ile ilgili olarak bütirat, kolonositlerin başlıca enerji kaynağı olduğu için kısa zincirli yağ asitleri arasında özellikle dikkat çekmektedir (Roediger 1982, Roediger 1990, Anonim 2015a). Bu madde lümen pH' sının 5.0-5.6' ya düşürülmesi ve kolonik mikrofloranın değişimi ile ilişkilidir (Rechkemmer ve ark. 1988, Oltmer ve Engelhardt 1994). Bunların yanı sıra kolonik sağlığı etkileyen çok çeşitli hücresel işlevleri de etkilemektedir (Hamer 2009). Çoğunlukla n-bütirat olan kısa zincirli yağ asitlerinin yetersiz bulunmasının veya kullanımının, kolitin nedeni olduğu bildirilmektedir (Soergel 1994).

Bütirik Asit

Bütirik asit, 4 karbonlu, renksiz, karakteristik kokulu, yağsı bir karboksilik asittir (Lehninger ve ark. 1993, Widmer ve ark. 1996, Bilgin ve ark. 2014). Moleküler formülü $CH_3CH_2CH_2-COOH$ olup yapısı Şekil 2' de gösterilmiştir (Spina ve ark. 2007). Suda çözünebilir ve odada hafif uçucudur (Smith ve ark. 1998). Bütirik asit süt yağ asitlerinin bir unsurudur ve tipik olarak sadece triaçilgliserol moleküllerinin sn-3 pozisyonunda esterleştirilmektedir (Smith JG ve ark. 1998). "Tereyağı asidi" olarak da bilinen bütirik asit sütte doğal olarak bulunmaktadır (Bilgin ve ark. 2014, Anonim 2015b). 100 g süt 3 ila 5 mmol bütirik asit içerir ve 100 g peynir 30 mmol'e kadar bütirik asit içerir (Smith JG ve ark. 1998). İnsan sindirim sisteminde, çoğu süt-yağ triaçilgliserolü safra ile, pankreas lipazı tarafından serbest yağ asitleri ve 2-monogliseridleri serbest bırakmak için hızla hidrolize edildiği duodenumda emülsifiye edilmektedir (Smith JG ve ark. 1998).



Şekil 1. Kolonik kısa zincirli yağ asitleri oluşumu (Hamer 2009).
Figure 1. Colonic short chain fatty acids formation (Hamer 2009).

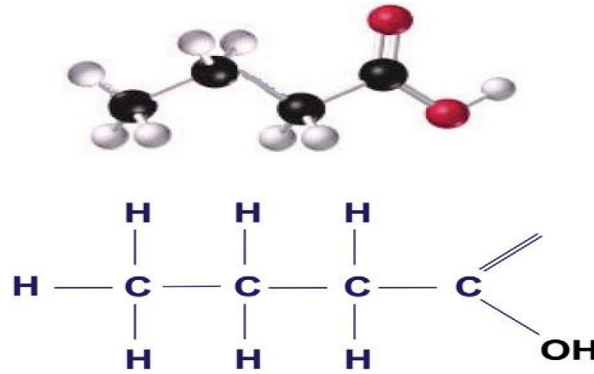
Bütirik asit, Na, K, Mg veya Ca' un tuz formunda bulunabilmektedir (Anonim 2015a). Tuzların serbest asitlere kıyasla avantajı ise, katı ve daha az uçucu biçimlerinden ötürü genel olarak kokusuz olmaları ve daha çok yem üretim proseslerinde kullanılmalarıdır (Anonim 2015a). Bütirat diğer kısa zincirli yağ asitleri ile karşılaştırıldığında biyolojik fonksiyonları bakımından diğer kısa zincirli yağ asitlerinden farklıdır (Anonim 2015a). Memelilerin kolonlarında diyet lifi, sindirilmemiş nişasta ve proteinlerin anaerobik bakteriyel fermentasyonu sonucu oluşan, yaygın üç kısa zincirli yağ asitlerinden (bütirat, propiyonat ve asetat) biri olan bütirik asit; (McIntyre ve ark. 1993, McIntosh ve ark. 1996, Pouillart 1998) belirli memelilerin meme bezinde olağandışı metabolizma yoluyla da üretilmektedir (Smith JG ve ark. 1998). Asetat ve propiyonatın aksine bütirat, tamamen kolonda yeniden emilen tek kısa zincirli yağ asitidir (D'Argenio ve ark. 2007). Uzun zincirli doymuş yağ asitlerinin asetil-CoA' ya bağlı katabolik oksidasyonundan doğal olarak oluşur (Widmer ve ark. 1996, Lehninger ve ark. 1993). Hayvan metabolizmasının doğal bir bileşeni olan bütirik asit kolonik epitelyum için önemli bir yakıt olarak kabul edilmektedir (Jacobs 1986, Roediger 1981, Pouillart 1998). Bu madde kolonistlere gerekli enerjinin %70' ten fazlasını sağlamaktadır (D'Argenio ve ark. 2007). Mitokondriyumda karbondioksit ve asetil-CoA'ya oksidasyon yoluyla dönüştürülmesi aracılığı ile hızla emilir ve metabolize olur (Gasbarroni ve Lauritano 2007). Birçok kullanım alanı bulunan bütirik asitin, gıda maddeleri ve içecek endüstrisinde uygulamaları oldukça yaygındır (Vandak ve ark. 1997). Özellikle, gıda endüstrisinde antimikrobiyal olarak koruma sağlamak, çeşitli gıdalarda tereyağı benzeri tat ve aroma oluşturmak, kimya endüstrisinde ise bütirik

polimerleri sentezlemek amacı ile kullanılmaktadır (Liu ve ark. 2006, Bilgin ve ark. 2014). Gıda endüstrisinde hazır besin maddelerinin tatlandırılmasında kullanılan metil bütiratın elma, etil bütiratın ananas, isoamil bütiratın ise armut meyvası tatlandırıcıları olarak kullanımı mevcuttur (Bilgin ve ark. 2014). Süt endüstrisinde ise saf asit formunda kullanılmaktadır (Sharpei 1985, Armstrong ve Yamazaki 1986). Bütirat esterlerinin meyve kokusunu artırıcı katkı ve parfüm üretimi için aromatik bileşikler olarak kullanımı da mevcuttur (Lefranc ve Cie 1923). Bütirik asit ve türevleri, (diğer bileşiklerle karışım halinde, örneğin selüloz ve asetik asit gibi) plastik malzemeler ve tekstil lif endüstrisinde önemli bir rol oynamaktadır (Playne 1985). Bir başka kullanımı ise, ilaç endüstrisinde veya β -hidroksibütirat formunda, biyolojik olarak parçalanabilir polimerlerin üretimi için hammadde olarak kullanımıdır (Van den Heuvel ve ark. 1992). Ayrıca metal temizlemesi, kağıt endüstrisi ve tekstil sanayiinin yanı sıra selüloz nitratin aglomerasyonunda ve jelatin üretiminde yaygın olarak kullanımı mevcuttur (Bilgin ve ark. 2014). Bütirik asit elde edilmesinde çeşitli yöntemler bulunmaktadır. Bu yöntemlerden bir tanesi, oksosentez ile propilenden elde edilen bütiraldehitin oksidasyonu ile bütirik asitin hazırlanmasıdır (Pryde 1978). Fakat, bu ürün doğal kaynaklı bir ürün değildir. Diğer bir yöntem ise, tereyağından bütirik asit elde edilmesidir (Zigova ve Šturdik 2000). Bütirik asitin tereyağındaki konsantrasyonu %2 ile %4 arasında değişmektedir. Bu tür prosedürlerin zor ve pahalı olduğu açıktır ve kimyasal alternatifle rekabet edememektedir (Druaux 1997, Zigova ve Šturdik 2000). Ancak, tüketicilerin doğal katkı maddeler içeren gıda katkı maddelerini veya farmasötik

ürünleri tercih etmelerinden dolayı doğal kaynaklardan bütirik asit üretimi çoğunlukla tercih edilmektedir. Doğal kaynaklardan elde edilen bütirik asit 'daha sağlıklı' kabul edilmektedir. Bu konuda müşteri doğal ürünler için daha fazla ödeme yapmayı kabul etmektedir. Doğal kökenli bütirik asidin üretimi için geçerli olan, iyi bilinen alternatif yöntemlerden bir diğeri ise fermantasyon teknolojisidir (Zigova ve Šturdik 2000). Fermantasyon yoluyla üretim, gıda üreticileri tarafından tercih edilen doğal bütirik asit üretimi için yararlı bir yoldur (Dziedzak 1986). Biyolojik kütlede bütiratın ekonomik olarak üretilmesi için, fermantasyonda yüksek bütirat verimi, konsantrasyon ve reaktör üretkenliği elde edilmesi kritik önem taşır. Glikoz (Crabbendam ve ark. 1985, Van Andel ve ark. 1985, Michel-Savin ve ark. 1990, Wu and Yang 2003, Liu ve ark. 2006), ksiloz (Liu ve Yang 2006), sükröz (Vandák ve ark.1995), peyniraltı suyu (Alam ve ark. 1988), mısır lifinin hidrolizi (Zhu ve ark. 2002), mısır unu (Huang ve ark. 2002) ve buğday unundan (Fayolle ve ark.1990) bütirik asitin biyolojik üretimi için birkaç fermantasyon prosesi araştırılmıştır (Fayolle ve ark. 1990, Jiang ve ark. 2009). Genel

olarak, karbon kaynağı diğeri orta bileşenlere kıyasla nispeten daha yüksek konsantrasyonda kullanılır ve bu da hammadde maliyetinde yüksek paya sahip olmasına neden olmaktadır. Bu nedenle, ucuz, yenilenebilir karbon kaynaklarının kullanımı teşvik edilmektedir (Jiang ve ark. 2009).

Fermantasyon teknolojisinde bütirik asit üreten birkaç bakteri türü bulunur. Üretim süreci anaerobik bir süreçtir ve üreticiler *Clostridium*, *Butyrivibrio*, *Butyribacterium*, *Sarcina*, *Eubacterium*, *Fusobacterium* ve *Megasphaera* cinsine ait anaerobik mikroorganizmalardır (Playne 1985, Sneath 1986). Ticari amaçlar için *Clostridium* türleri tercihen bütirik asit veya bütanol üretimi için kullanılır. Bu suşun iki paralel metabolik yolu vardır. İlk yolun ürünleri asitlerdir (bütirat ve asetat). Bu yola "asidogenez" adı verilir ve ikinci yolun ürünleri (solventogenesis) ise çözücülerdir (bütanol ve aseton) (Zigova ve Šturdik 2000). Maya veya bazı bakterilerle (*Gluconobacter*, *Acetobacter*) alkollerin asitlere biyotransformasyonu ise bütirik asit üretimi için bir başka yöntemdir (Zigova ve Šturdik 2000).



Şekil 2. Bütirik asitin molekül formülü (Spina ve ark. 2007).

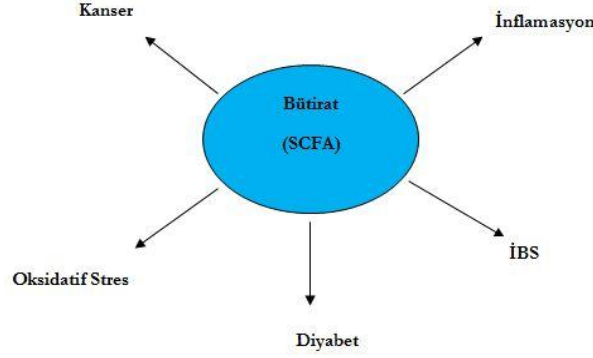
Figure 2. Butyric acid molecule formula (Spina ve ark. 2007).

Bütirik Asitin Sağlık Üzerine Etkileri

Kolonik epitel hücrelerinin ana enerji kaynağını oluşturan kısa zincirli yağ asitlerinden biri olan bütirik asit, bir enerji substratı olarak rolü ve epitel hücreleri üzerinde ve genel olarak kolonik mukozaya uyguladığı çok sayıda başka faaliyet nedeniyle kolonik epitel hücreleri için en önemli yağ asidi olarak düşünülmektedir (Spina ve ark. 2007). Bu madde, diyetteki varlığı son derece yararlı olabilen sayısız esansiyel olmayan besleyici maddelerden biridir (Smith ve ark. 1998). İnce bağırsakta sindirimden kaçan diyet lifleri, kompakt olarak kalın bağırsağa ulaşır ve kısa zincirli yağ asitleri, özellikle önemli sağlık yararları olan bütirat, üretmek için bakteriyel fermantasyona girer (Raman ve ark. 2016). Normal deneklerin kolonlarında günde yaklaşık 5 gram

bütirik asit üretilir. Kolondan üretilen bütirik asitin yaklaşık %70-90' ı kolonositlerce metabolize edilir ve oksijen tüketiminin %70' ine neden olur (Zoran ve ark. 1997, Basson ve ark. 2000, Della Ragione ve ark. 2001, Spina ve ark. 2007).

Bütirik asitin birçok hastalığın modülasyonunda önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (Kumar 2002). Birçok bağırsak hastalığı, kolondaki düşük bütirik asit konsantrasyonları ile karakterize edilir (Spina ve ark. 2007). Kolonik epitel tarafından bozulmuş bütirik asit absorpsiyonu, bağırsaktaki çeşitli hastalıklarla yakından ilişkilidir (Smith ve ark. 1998). Yapılan araştırmalar bütirik asitin insan bağırsak sağlığı üzerine bir takım faydalı etkilerini ortaya çıkarmıştır (Hamer 2009). Bu çalışmalar kolonik lümende üretilen bütirattan etkilenebilecek farklı alanların bulunduğunu bildirmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. Kolonik bütirattan etkilenebilecek farklı alanlar.

Figure 3. Different areas which can be affected by colonic butyrate.

Kolon Kanseri

Kolorektal kanser, dünyada kansere bağlı mortalitenin en yaygın nedenlerinden biridir (Jemal ve ark. 2010). Bu kanser, vücudun diğer bölgelerine istila veya yayılım yapan hücrelerin anormal büyümesine bağlı olarak kolondaki veya rektumdaki (kalın bağırsak) kanserdir (Raman 2016). Kolorektal kanser, aşamalı olarak genetik ve epigenetik değişikliklerle ortaya çıkar ve normal bağırsak mukozasının invaziv kansere dönüşmesine yol açar (Arends 2013). Düşük fiziksel aktivite seviyeleri, sigara, alkol tüketimi, obezite, diyet liflerinin düşük alınımı ve yüksek et tüketimi gibi genetik ve çevresel faktörleri içeren kolorektal kanser ile ilgili birçok faktör ilişkilendirilmiştir (Raman 2016). Diyet, kolorektal kanser etyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (Gill ve Rowland 2002). Kısa zincirli yağ asitleri, kolorektal kanser için bağırsak-mikroflora ile ilişkili biyobelirteç olarak düşünülmüştür.

Bütiratın insan bağırsak sağlığı üzerine önerilen yararlı etkilerinden birisi de sık görülen kolon karsinogenezinin önlenmesi ve inhibisyonudur (Hamer 2009). Kısa zincirli yağ asitleri, kolon karsinogenezinin önlenmesinde ek bir mekanizmadır. Kısa zincirli yağ asitlerinin, özellikle bütiratın, kolon kanserini hafiflettiği bildirilmektedir (Raman 2016). Bütirik asidin kolorektal kansere karşı terapötik etkileri olduğu bilinmektedir (Willims ve ark. 2003). Özellikle, nükleer yapı üzerinde değişiklik yapma becerisi ve kolon kanseri hücrelerinde apoptoz ile ölüme neden olma özelliği büyük ilgi uyandırmaktadır. Çalışmaların çoğunda bütirik asitin kolon kanserine karşı faydalı olduğu bulunmuştur (Smith ve ark. 1998).

Bütirik asitin antikanser ajanı olarak insan denemelerinde kullanılması fikri ilk defa 1983' ün başlarında ortaya atılmıştır (Novogrodsky 1983).

Bütirik asit hücreleri ayırt etme yeteneği nedeniyle kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bütirik asite olan ilginin artışı, apoptozu indüklediği keşfedildiğinden beri artmıştır (Smith ve ark. 1998).

Bütirat, hücre farklılaşmayı teşvik etmesi yanında (Vernia 2007), hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunun düzenlenmesinde de etkili bir rol oynar (Roediger 1980, Roediger 1982, Topping ve Clifton 2001, Roberfroid 2005). Kolon kanserinde apoptoz ile nükleer yapıyı değiştirme ve hücre ölümünü indükleme kabiliyeti bulunmaktadır (Kumar 2002). Sodyum bütirat birçok hücre tipinde antiproliferatif bir etki gösterir ve bütiratın kolon kanseri ve adenoma gelişimi üzerine önleyici etkileri olduğunu gösteren hayvan ve hücre hattı çalışmalarından elde edilen kanıtlar bulunmaktadır (Bornet ve ark. 2002). Bütiratın kolit ortamında kolorektal kanser ortaya çıkma riskini azalttığı bildirilmektedir (D'Argenio ve ark. 2007). Bütirik asitin, çeşitli doku türlerinde apoptozu indüklediği bildirilmektedir (Smith ve ark. 1998). Bütiratın kolorektal tümör hücre dizilerinde apoptozu indükleme yeteneğinin asetat ve propiyonattan daha fazla olduğu bildirilmiştir (Hague 1995, Scheppach 1995). Bütirat ayrıca kanser hücrelerinin immünojenitesini de uyarır (Perrin ve ark. 1994). Düşük konsantrasyonda bile bütiratın kolorektal adenoma ve karsinoma hücrelerine karşı sitotoksik olduğu fark edilmiştir (Augeron ve Labois 1984, Berry ve Paraskeva 1988). Bütiratın gelişmiş gastroentestinal sağlığa sahip epitel hücrelerinin normal gelişimi ve insanlarda kolon kanseri insidansının azalması için önemli olduğu düşünülmektedir (Brouns ve ark. 2002). Bütirik asit, hücrelerin farklılaşma durumunu değiştirebilir ve kanserli kolonik hücrelerin normal programlanmış hücre ölümlerine karşı direncini yener (Smith ve ark.

1998). Bütirik asidin kolorektal kanser ve hemoglobinopatilere karşı terapötik etkileri olduğu bilinmektedir (Willims ve ark. 2003). Bütirik asitin, azalmış lif alımı ile ilişkili bağırsak kanseri insidansını azaltma potansiyeli olduğu da gösterilmiştir (Riggs ve ark. 1977, Calabresse 1993).

İnflamasyon

Kronik inflamatuvar bağırsak hastalıkları ülseratif kolit ve Crohn hastalığı olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Oktay 2001). Ülseratif kolit, kalın barsağın iç yüzeyini etkileyen kronik iltihabi hastalıktır. Crohn hastalığı ise ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin tüm kısımlarında ama daha çok, ince barsağın son kısmı ve kalın barsakta yerleşir ve ülseratif kolitin aksine barsak duvarının tüm tabakalarını etkileyen bir iltihap oluşturur (Anonim 2015c). Bütirik asit, mukozal iyileşmede önemli rol oynar ve inflamasyon giderici özelliği vardır (Roda ve ark. 2007, Anonim 2015b). Bütirat iltihaplanmayı en aza indirmeye, immünomodülatör etkiler sergilemektedir (Raman 2016). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında bütiratın potansiyel terapötik etkilerinin olduğu bildirilmektedir (Vernia 2007). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarında bütiratın çeşitli mekanizmalar yoluyla çeşitli seviyelerde mukozal inflamatuvar yanıtı modüle etme kabiliyeti önemlidir (Segain ve ark. 2000, Luhrs ve ark. 2002). Bütirat mukus üretimini uyarır ve kısmen mukozal lezyonların tamirinde ve yeniden epitelizasyonunda, fibrin ve fibronektin gibi matriks içindeki çeşitli protein molekülleri arasındaki bağ oluşumunu destekleyen koagülasyon faktörü XIIa' ya benzer enzimlerin kısmen doku transglütaminazlarının aracılık ettiği mekanizmalar vasıtasıyla anahtar rol oynar (D'Argenio ve ark. 1994). Mukus üretimi ve üretilen mukus türü ile ilgili Gaudier ve ark. (2004) tarafından fizyolojik konsantrasyonlarda (2-5 mM/l) son derece ilginç bulgular yayınlanmıştır; Bütirat bağırsak mukus üretimini kontrol eden genlerin, ekspresyonunu artırır. Bu artış, tek tek veya bir karışım halinde diğer kısa zincirli yağ asitleri tarafından indüklenen değerden önemli derecede fazladır (Vernia 2007). Lümende bütirat eksikliği akut/kronik inflamasyon ile birlikte mukozal hipoplaziye neden olabilmektedir (Butzner ve ark. 1994, Scheppach ve ark. 1997). Bütirat, klinik uygulamalarda, kolonun inflamatuvar bağırsak hastalıklarında incelenmiştir (Vernia 2007). Normal kolonositlerin enerji temininin ve metabolik düzenlenmesinin temel işlevlerine ek olarak, bütirik asit ayrıca kolondaki inflamatuvar süreçler üzerinde bir takım faydalı etkileri de ortaya koymaktadır (Velazquez 1997, Wachtershauser ve Stein 2000). Tıbbi uygulamada, bütirat kolonik inflamasyon için potansiyel bir terapötik madde olarak önerilmiştir (Wachtershauser ve Stein 2000). Bütiratın deneysel kolitte inflamasyonu azalttığı ve normal kolonositlerde in vitro trofik ve anti-inflamatuvar

etkileri indüklediği gösterilmiştir (Butzner ve ark. 1996, Wollowski ve ark. 2001). Bundan başka, bütiratın esas olarak, bir transkripsiyon faktörü olarak hareket ederek inflamasyonu kontrol eden nükleer faktör kapp B' nin (NF- κ B) inhibisyonu yoluyla anti-inflamatuvar özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir (Segain ve ark. 2000). Ülseratif kolitten mustarip hastalardaki kolonik epitelde bütirik asit oksidasyonunun bozulduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (Roediger 1980, Chapman ve ark. 1994). Bütirik asit, ülseratif kolitte potansiyel olarak yararlı olan diğer etkilerde bulunur. Bu gibi etkiler, mukozal onarım süreçlerinde ve mukozal geçirgenliğin azaltılmasında merkezi bir rol, transglutaminaz üretiminde artış, fibrinoliz inhibisyonu ve ürokinaz aktivitesinde azalma gösterir (D'Argenio 1990, D'Argenio 1993, Vernia ve ark. 1995). Ülseratif kolitli hastalarda sülfat indirgeyen bakterilerin ürettiği sülfür, mukozadaki üst kripterlerin hiperproliferasyonuna neden olur. Bütirat, sülfür kaynaklı patogenetik etkiyi tersine çevirmektedir (Christl ve ark. 1996). Ülseratif kolitte, bütirat standart ilaçların tamamlayıcı terapötik etkisini uygular (Vernia 2007). Kısa zincirli yağ asitleri lavmanları, özellikle bütirat, ayrıca diversiyon ve ülseratif kolit de dahil olmak üzere bağırsak iltihabı için olası bir tedavi olarak kullanılmıştır (Wong ve ark. 2006). Bütirik asit sindirim sisteminde görülen Crohn hastalığına sahip hastaların tedavisinde de kullanılmaktadır (Anonim 2015b). Yapılan bir çalışmada hafif-orta şiddette Crohn hastalığında bağırsak inflamasyonunda remisyon veya iyileşme sağlamak için oral yoldan verilen bütiratın etkinliğini analiz edilmiştir. Çalışma sonucunda bütiratın verilmesinin güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğunu, hafif-orta derecede Crohn hastalığında klinik düzelme veya remisyon oluşturmada etkili olabileceğine ve bütiratın, özellikle ileum ve körbağırsakta hafif-orta Crohn hastalığında endoskopik ve histolojik iyileşmeye neden olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bütiratın, bazı sitokinlerin mukozal seviyelerini düşürerek anti-inflamatuvar etkinlik uyguladığı da bildirilmiştir (Di Sabatino ve ark. 2007).

Oksidatif Stres

Oksidatif stres hem inflamasyonda hem de karsinogenezin başlatılması ve ilerlemesi sürecinde yer almaktadır (Skrzydewska ve ark. 2005, Rezaie ve ark. 2007). Oksidatif stres, reaktif oksijen ve reaktif azot türleri ile antioksidan savunma mekanizmaları arasındaki dengesizliğin sonucudur; bu da lipidlerin, proteinlerin ve DNA' nın hasar görebileceği bir dizi reaksiyon meydana getirir (Hamer 2009). Bağırsak epitelinde oksidatif stresin artmasının, bağırsak epitel hücrelerinin mukozal bariyer fonksiyonunu bozarak permeabilitenin artmasına neden olduğu bildirilmektedir (D'Argenio ve ark. 2007).

Bütirat, kimyasal yapısı nedeniyle serbest radikalli bir süpürücü gibi davranmadığından, bütiratın birincil antioksidan kapasitesi düşüktür. Bununla birlikte bütirat, DNA onarım sistemlerini ve enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidan seviyelerini etkileyerek ikincil bir antioksidan görevi görebilmektedir (Hamer ve ark. 2009).

Bütiratın oksidatif stresi modüle edebileceğine dair bazı kanıtlar vardır. Yapılan iki çalışmada, izole edilen sıçan veya insan kolonositlerinin bütirat ile ön inkübasyonunda H₂O₂ (hidrojen peroksit) kaynaklı DNA hasarında belirgin bir azalma olduğu gösterilmiştir (Abrahamse ve ark. 1999, Rosignoli ve ark. 2001). Bütiratın çeşitli oksidatif hasar ve antioksidan savunma parametreleri üzerine olan etkilerinin, sağlıklı gönüllülerin insan kolonik biyopsilerinde değerlendirildiği bir çalışma sonucunda, bütiratın sağlıklı insan kolonunda oksidatif stresini faydalı bir şekilde etkileyebileceği bildirilmiştir (Hamer ve ark. 2009).

İrritabl Bağırsak Sendromu (İBS)

İrritabl bağırsak sendromu (İBS), karın ağrısı ve bozulmuş bağırsak hareketleri ile karakterize, biyokimyasal ve strüktürel herhangi bir bozukluk tespit edilemeyen bir bağırsak hastalığıdır (Anonim 2015d). Bir dizi çalışma, kolonik kısa zincirli yağ asitleri üretimi ile irritabl bağırsak sendromu arasında muhtemel bir ilişki olduğunu göstermiştir (Mortensen ve Clausen 1996). Özellikle, diyare-baskın İBS olan hastalarda toplam dışkı kısa zincirli yağ asitleri konsantrasyonları azaldığı ve konstipasyon baskın İBS'li hastalarda ise arttığı bildirilmiştir (Treem ve ark. 1996). Bu nedenle, azalmış kısa zincirli yağ asitleri konsantrasyonlarının, İBS hastalarında diyare fenotipinden sorumlu olabileceği bildirilmektedir (Scarpellini ve ark. 2007). İBS tedavisinde bütiratın etkinliğini değerlendirme amacıyla gerçekleştirilen bir çalışma sonucunda bütirik asidin birtakım gastrointestinal hastalıklarda etkili olduğu ayrıca ishal-baskın İBS hastalarının tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Scarpellini ve ark. 2007).

Diyabet

Bütirik asitin, idrar şekeri, açlık kan şekeri ve diğer çeşitli parametreler açısından diyabetik durumu iyileştirebileceği bildirilmektedir (Kumar ve ark. 2002). Bütirik asidin diyabetik durumun hafifletilmesi üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, sıçanlar çözülmeyen bir diyet lifi kaynağı olarak buğday kepeği (%5) ve çözülebilir bir diyet lifi kaynağı olarak guar gum (%2,5) içeren bazal diyetle beslenmiş ve bu deney grubuna 250, 500 ve 750 mg/kg vücut ağırlığı/gün bütirik asit verilmiştir. Diyabetik hayvanlar yüksek diyet tüketimine rağmen kilo vermiştir. Diyabetik durum esnasında su alımı, idrar çıkışı, idrar şekeri, açlık kan şekeri seviyeleri kontrol grubuna kıyasla artmış ve bunlar lifle beslenen

diyabetik grupta yaklaşık %20 oranında azalmıştır. 500 mg/kg vücut ağırlığı/gün bütirik asidin daha fazla takviyesi diyabetik durumu yaklaşık %40 oranında iyileştirmiştir. Diyabetik dönemde idrar şekeri seviyesi 7.2 g/gün'den 3.6 g/gün'e, açlık kan şekeri seviyesi 270 mg/dl'den 180 mg/dl'ye düştüğü görülmüştür. Diyabetik durumun kontrolünde en iyi sonucun 500 mg/kg vücut ağırlığı/gün doz ile sağlandığı bildirilmiştir. Çalışma sonucunda, bütirik asitin çeşitli diğer parametreler yanında diyabet ve iyileşmiş idrar şekeri, üriner hacim ve kan şekeri seviyelerinde faydalı rol oynadığını net bir şekilde gösterdiği ve diyabetik komplikasyonların hücresel ve moleküler seviyelerde önlenmesinde de yararlı olabileceği bildirilmiştir (Kumar ve ark. 2002). Bütirik asit türevleri de farklı fonksiyonel özelliklere sahiptir (Kumar ve ark. 2002). Ohta ve ark. (1999)'nın yaptığı bir çalışmada, bütirik asitin türevlerinden birinin-JTT-608' in (4-trans-4-metil sikloheksil-4-0-oksobütirik asit)- diyabetik sıçanlarda glikoz seviyelerini seçici olarak azalttığı gösterilmiştir.

Bütirik Asit ve Süt Yağı İlişkisi

Süt yağı farklı sayıdaki yağ asitleri ve zincir uzunlukları tarafından karakterize edilir. Süt yağında, dört karbon atomlu bütirik asit ile 26 karbon atomlu yağ asidi arasında değişen, 400' den fazla farklı yağ asitleri ve yağ asidi türevleri tespit edilmiştir (Jensen 1995, German ve Dillard 1998, Jensen ve Lammi-Keefe 1998). Süt yağının benzersiz bir özelliği, süt yağındaki başlıca yağ asitlerinin %3 den daha fazla bir seviyede bulunan bütirik asit varlığıdır (Jensen ve Kroger 2000). Başka bilinen hiçbir gıda bu dört karbonlu kısa zincirli yağ asidi içermez (Jensen ve Kroger 2000). İnsan vücudunda bütirik asit, sindirim sistemi lif fermantasyonundan türetilmiştir (Jensen ve Kroger 2000). Son araştırma bulguları bütirik asidin bazı kanser türlerine karşı koruyabileceğini göstermektedir (Smith ve German 1995, Aukema ve ark. 1997, Parodi 1997). Çeşitli kanser hücre çizgilerini (kolon, lenf, meme) bütirat çoğalmasını inhibe eder ve farklılaşma ve programlanmış hücre ölümüne sebep olur. Moleküler düzeyde ele alındığında bütirat, azaltarak düzenleme ile ya da kanser genlerinin inaktivasyonu ile bağlantılıdır (Smith ve German 1995, Parodi 1997). Bütirat ayrıca tümör invazivliği ve metastası inhibe edebilir (Smith ve German 1995, Parodi 1997). Gelişen bilimsel bulgular, süt yağının, konjuge linoleik asit (CLA), sfingomyelin, bütirik asit ve miristik asit gibi çeşitli bileşenler içerdiğinden potansiyel olarak önemli kronik hastalıklara karşı koruyabileceğini göstermektedir (Jensen ve Kroger 2000). Laurik, miristik, palmitik asitler gibi uzun zincirli doymuş yağ asitleri, toplam kan ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL ya da "kötü") kolesterolü seviyelerini yükseltirken, stearik asit ve bütirik, kaproik, kaprilik gibi kısa-zincir doymuş yağ asitleri ve kaprik asitler ya nötr bir etkiye sahiptirler ya da kan kolesterol

düzeylerini düşürürler (Katan ve ark. 1995, Krauss ve ark. 1996). Peynirin süt yağ içeriği esas olarak bu besinlerin tokluk değeri, lezzeti ve dokusundan sorumludur. Kürlenme veya olgunlaşma esnasında, peynirdeki süt yağının, belirli bir miktarda hidrolizden geçmesi, uçucu yağ asitlerinin (örn: bütirik, kaproik ve kaprilik asitlerin ve daha yüksek karbon zincirli yağ asitlerinin) serbest bırakılmasına neden olur ve bu da peynir lezzetine katkıda bulunur (Jensen ve Kroger 2000).

SONUÇ

Kolonik bütirik asitin, insan sağlığında önemli bir rol oynadığına ve bazı hastalıklara karşı koruyucu etkisi yanında, tedavi edici etkilerinin de olduğuna dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Süt yağı kaynaklı bütirik asitin de in vitro ve deneysel hayvan çalışmalarına göre kolon kanserine karşı koruma sağlayabileceği bildirilmektedir. Fakat, süt yağı kaynaklı bütirik asit, üst gastrointestinal sistemde serbest bırakılır ve hemen emilir, işlenir ve metabolize olduğu karaciğere nakledilmek için dolaşıma bırakılır. Bu yüzden, süt yağı kaynaklı bütirik asitin, kalın bağırsağa ulaşmadığı için, kolonik bütirik asidin aksine, kansere karşı koruyucu bir rol oynayıp oynamadığı bilinmemektedir. Bu nedenle, süt yağı kaynaklı bütirik asitin sağlık üzerindeki etkilerini inceleyen ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Abrahamse SL, Pool-Zobel BL, Rechkemmer G.** Potential of short chain fatty acids to modulate the induction of DNA damage and changes in the intracellular calcium concentration by oxidative stress in isolated rat distal colon cells. *Carcinogenesis*. 1999;20:629–34.
- Alam S, Stevens D, Bajpai R.** Production of butyric acid by batch fermentation of cheese whey with *Clostridium beijerinckii*. *Journal of Industrial Microbiology & Biotechnology*. 1988; 2(6):359-364.
- Anonim2015a.** <http://nutriad.com/2015/01/butyrate-feeding-the-gut-and-beyond-for-animal-health-2/>; Erişim tarihi: 01.03.2017.
- Anonim2015b.** http://sanitasaglik.com/articles/24_09_2012_10_36_22.pdf Erişim tarihi: 01.03.2017.
- Anonim2015c.** <http://www.drahmetdobrucali.com/hastaliklar/inflamatuvar-barsak-hastaliklari/>; Erişim tarihi: 01.03.2017.
- Anonim2015d.** <http://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-irritabl-bagirsak-sendromu-62364.html>; Erişim tarihi: 01.03.2017.

- Arends MJ.** Pathways of colorectal carcinogenesis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013;21:97–102.
- Armstrong DW, Yamazaki H.** Natural flavours production: a biotechnological approach. *Trends in Biotechnology*. 1986;4:264-268.
- Augeron C, Laboisse CL.** Emergence of permanently differentiated cell clones in a human colonic cancer cell line in culture after treatment with sodium butyrate. *Cancer Res*. 1984;44:3961.
- Aukema HM, Davidson LA, Pence BC, Jiang Y.-H, Lupton JR, Chapkin RS.** Butyrate alters activity of specific CAMP-receptor proteins in a transgenic mouse colonic cell line. *J. Nutr*. 1997;127:18.
- Basson R, Berman J, Burnett A, Derogatis L, Ferguson D, Fourcroy J et al.** Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: definitions and classifications. *J Urol*. 2000;163(3):888–893.
- Bergman EN.** Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiol Rev*. 1990;70:567-90.
- Berry RD, Paraskeva C.** Expression of carcinoembryonic antigen by adenoma and carcinoma-derived epithelial cell lines: possible marker of tumour progression and modulation of expression by sodium butyrate. *Carcinogenesis*. 1988;9:447.
- Bilgin M, Kırbaşlar Ş, Özcan Ö, Dramur U.** Bütirik asidin ekstraksiyonunda çözücü seçimi, *ukmk11*, 2014.
- Bornet FR, Brouns F, Tashiro Y, Duveillier V.** Nutritional aspects of shortchain fructooligosaccharides: natural occurrence, chemistry, physiology and health implications. *Dig Liver Dis*. 2002;34(2):111–120.
- Brouns F, Kettlitz B, Arrigoni, E.** Resistant starch and “the butyrate revolution”. *Trends in Food Science & Technology*. 2002;13(8):251-261.
- Butzner JD, Parmar R, Bell CJ, Dalal V.** Butyrate enema therapy stimulating mucosal repair in experimental colitis in rat. *Gut*. 1996;38:568–573.
- Butzner JD, Parmar R, Bell CJ, Dalal V.** Butyrate enema therapy stimulates mucosal repair in experimental colitis in the rat. *Gut*. 1996;38:568–73.
- Calabresse C, Venturini L, Ronco G, Villa P, Chomienne C, Belpomme D.** Butyric acid and its monosaccharide ester induce apoptosis in the HL-60 cell line. *Biochemical and*

biophysical research communications. 1993;195(1):31-38.

- Canani RB, Costanzo D, Leone L, Bedogni G, Brambilla P, Cianfarani S, Nobili V, Pietrobelli A, Agostoni C.** Epigenetic mechanisms elicited by nutrition in early life. *Nutr Res Rev.* 2011; 24(2):198–205.
- Chapman MA, Grahn MF, Boyle MA, Hutton M, Rogers J, Williams NS.** Butyrate oxidation is impaired in the colonic mucosa of sufferers of quiescent ulcerative colitis. *Gut.* 1994;35:73.
- Christl SU, Eisner HD, Dusel G, Kasper H, Scheppach W.** Antagonistic effects of sulfide and butyrate on proliferation of colonic mucosa. *Digestive diseases and sciences.* 1996;41(12):2477-2481.
- Clausen MR, Tvede M, Mortensen PB.** Short-chain fatty acids in pouch contents from patients with and without pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gastroenterology.* 1992; 103(4):1144-1153.
- Crabbendam PM, Neijssel OM, Tempest DW.** Metabolic and energetic aspects of the growth of *Clostridium butyricum* on glucose in chemostat culture. *Arch. Microbiol.* 1985;142(4): 375–382.
- Cummings JH, Antoine JM, Azpiroz F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Calder PC, Gibson GR, Guarner F, Isolauri E, Pannemans D, Shortt C, Tuijtelaars S, Watzl B.** PASSCLAIM--Gut health and immunity. *Eur J Nutr.* 2004;43(2):ii118-ii73.
- D'Argenio G, Ciacci C, Sorrentini I, Iovino P, Gatto A, Cosenza V, Mazzacca G.** Serum transglutaminase in inflammatory bowel diseases, *J. Clin. Gastroenterol.* 1990;12:400.
- D'Argenio G, Cosenza V, Sorrentini I, De Ritis F, Delle Cave M, Della Valle N, Lombardi G, Mazzacca G.** Sodium butyrate, 5-ASA and intravenous factor XIII therapies in experimental colitis in the rat, *Proc. Falk. Symp. (Strasbourg).* 1993;73.
- D'Argenio G, Cosenza V, Sorrentini I, De Ritis F, Gatto A, Delle Cave M et al.** Butyrate, mesalamine, and factor XIII in experimental colitis in the rat: effects on transglutaminase activity. *Gastroenterology.* 1994;106:399–404.
- D'Argenio G, Mazzone, G, Caporaso N.** Butyrate in the treatment of experimental models of colitis. *Digestive and Liver Disease Supplements.* 2007;1(1),13-17.
- Della Ragione F, Criniti V, Della Pietra V, Borriello A, Oliva A, Indaco S et al.** Genes modulated by histone acetylation as new effectors of butyrate activity. *FEBS Lett.* 2001;499:199–204.
- Di Sabatino A, Cazzola P, Ciccocioppo R, Morera R, Biancheri P, Rovedatti L, Cantoro L, Vanoli A, Tinozzi FP, Tinozzi S, Corazza, G. R.** Efficacy of butyrate in the treatment of mild to moderate Crohn's disease. *Digestive and Liver Disease Supplements.* 2007;1(1):31-35.
- Druaux D, Mangeot G, Endrizzi A, Belin JM.** Bacterial bioconversion of primary aliphatic and aromatic alcohols into acids: effects of molecular structure and physico-chemical conditions. *J Chem Technol Biotechnol.* 1997;68:214–218.
- Duncan M, Davison JS, Sharkey KA.** Endocannabinoids and their receptors in the enteric nervous system. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 22(8):667–683.
- Dziedzic JD.** Biotechnology and flavor development: an industrial research perspective. *Food Technol.* 1986;40:108–20.
- Fayolle F, Marchal R, Ballerini D.** Effect of controlled substrate feeding on butyric acid production by *Clostridium tyrobutyricum*. *J. Ind. Microbiol.* 1990;6:179–183.
- Gasbarroni A, Lauritano EC.** Foreword. *Digestive and Liver Disease Supplements.* 2007;1(1):1.
- Gaudier E, Jarry A, Blottière HM, Aubert JP, Laboisse C, Cherbut C et al.** Butyrate specifically modulates MUC gene expression in intestinal epithelial goblet cells deprived of glucose. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287:G1168–74.
- German JB, Dillard CJ.** Fractionated milk fat: composition, structure, and functional properties. *Food Technol.* 1998;52:33.
- Gill CI, Rowland IR.** Diet and cancer: assessing the risk. *Br J Nutr.* 2002;88(1):73–87.
- Hague A, Elder DJ, Hicks DJ, Paraskeva C.** Apoptosis in colorectal tumour cells: induction by the short chain fatty acids butyrate, propionate and acetate and by the bile salt deoxycholate. *Int J Cancer.* 1995;60:400–406.
- Hamer HM, Jonkers DM, Bast A, Vanhoutvin SA, Fischer MA, Kodde A, Troost FJ, Venema K, Brummer RJM.** Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans. *Clinical Nutrition.* 2009;28(1):88-93.

- Hamer HM.** Short chain fatty acids and colonic health. Thesis, Universiteit Maastricht, Holland, 2009.
- Hamer HM.** Short chain fatty acids and colonic health. Thesis, Universiteit Maastricht, Holland, 2009.
- Huang YL, Wu Z, Zhang L, Cheung CM, Yang ST.** Production of carboxylic acids from hydrolyzed corn meal by immobilized cell fermentation in a fibrous-bed bioreactor. *Bioresource technology.* 2002;82(1): 51-59.
- Jacobs LR.** Relationship between dietary fiber and cancer: metabolic, physiologic, and cellular mechanisms. *Experimental Biology and Medicine.* 1986; 183(3): 299-310.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E.** Cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2010;60(5):277-300.
- Jensen RG, Kroger M.** The importance of milk and milk products in the diet. *Handbook of dairy foods and nutrition.* 2000;1-64.
- Jensen RG, Lammi-Keefe CJ.** Current status of research on the composition of bovine and human milk lipids, in *Lipids in Infant Nutrition*, Huang, Y.S., and Sinclair, A.J., Eds; AOCS Press, Champaign, IL, 168-191, 1998.
- Jensen RG.** *Handbook of Milk Composition*, Academic Press, New York, 1995.
- Jiang L, Wang J, Liang S, Wang X, Cen P, Xu Z.** Butyric acid fermentation in a fibrous bed bioreactor with immobilized *Clostridium tyrobutyricum* from cane molasses. *Bioresource Technology.* 2009;100(13): 3403-3409.
- Katan MB, Zock PL, Mensink RP.** Dietary oils, serum lipoproteins, and coronary heart disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995;61(1):1368.
- Krauss RM, Deckelbaum RJ, Ernst N, Fisher E, Howard BV, Knopp RH, Kotchen T, et al.** Dietary guidelines for healthy Americans: a statement for health professionals by the Nutrition Committee. *American Heart Association.* 1996; *Circulation*, 94: 1795-1800.
- Kumar CM, Rachappaji KS, Nandini CD, Sambaiah K, Salimath PV.** Modulatory effect of butyric acid—a product of dietary fiber fermentation in experimentally induced diabetic rats. *The Journal of nutritional biochemistry.* 2002;13(9):522-527.
- Lefranc L, Cie E.** A process for the manufacture of butyric acid and other fatty acids with recovery of the gases of fermentation. *Br. Pat.* 1923;186:572.
- Lehninger AL, Nelson DL, Cox, MM.** *Principles of Biochemistry*, Ed;Worth, New York.1993.
- Levitt MD.** Malabsorption of starch: a normal phenomena. *Gastroenterology.* 1983; 85:769-770.
- Liu X, Zhu Y, Yang ST.** Butyric acid and hydrogen production by *Clostridium tyrobutyricum* ATCC 25755 and mutants. *Enzyme and Microbial Technology.* 2006; 38(3): 521-528.
- Liu XG, Yang ST.** Butyric acid and hydrogen production by *Clostridium tyrobutyricum* ATCC 25755 and mutants. *Enzyme Microb. Technol.* 2006;38:521-528.
- Liu XG, Zhu Y, Yang ST.** Kinetics of butyric acid fermentation of glucose and xylose by *Clostridium tyrobutyricum* wild type and mutant. *Process Biochem.* 2006;41:801-808.
- Luhrs H, Gerke T, Muller JC Melcher R, Schaubert J, Boxberge F et al.** Butyrate inhibits NF- κ B activation in lamina propria macrophages in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37:458-66.
- Macfarlane S, Macfarlane GT.** Regulation of short-chain fatty acid production. *Proc Nutr Soc.* 2003;62:67-72.
- McIntosh GH, Leu RK, Royle PJ, Young GP.** A comparative study of the influence of differing barley brans on DMH- induced intestinal tumours in male Sprague- Dawley rats. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 1996;11(2): 113-119.
- McIntyre A, Gibson PR, Young GP.** Butyrate production from dietary fibre and protection against large bowel cancer in a rat model. *Gut.* 1993;34(3):386-391.
- Michel-Savin D, Marchal R, Vandecasteele JP.** Control of the selectivity of butyric acid production and improvement of fermentation performance with *Clostridium tyrobutyricum*. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 1990; 32:387-392.
- Mortensen PB, Clausen MR.** short-chain fatty acids in the human colon: relation to gastrointestinal health and disease. *Scand J Gastroenterol.* 1996;216:132-48.
- Novogrodsky A, Dvir A, Ravid A, Shkolnik T, Stenzel KH, Rubin AL, Zaizov R.** Effect of polar organic compounds on leukemic cells. Butyrate-induced partial remission of acute myelogenous leukemia in a child. *Cancer.* 1983;51:9.
- Ohta T, Furukawa N, Yonemori F, Wakitani K.** JTT-608 controls blood glucose by

enhancement of glucose-stimulated insulin secretion in normal and diabetes mellitus rats. *European journal of pharmacology*.1999;367(1):91-99.

Oktay E. İnflamatuvar barsak hastalıkları: etyopatogenez, semptomatoloji, tanı ve komplikasyonlar. *Gastrointestinal Sistem Hastalıkları. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Sempozyum Dizisi*. 2001: 199-206.

Oltmer S, Engelhardt WV. Absorption of shortchain fatty acids from the in-situ-perfused caecum and colon of the guinea pig. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29(11):1009–1016.

Parodi PW. Cows' milk fat components as potential anticarcinogenic agents. *J. Nutr*. 1997;127:1055.

Perrin P, Cassagnau E, Burg C, Patry Y, Vavasseur F, Harb J. et al. An interleukin 2/sodium butyrate combination as immunotherapy for rat colon cancer peritoneal carcinomatosis. *Gastroenterology*. 1994;107:1697–1708.

Playne MJ. Propionic and butyric acids, In: *Comprehensive Biotechnology*, Ed; Moo-Young, Pergamon Press, Oxford, UK, 1985; pp 731–759.

Playne MJ. Propionic and butyric acids. In: *Comprehensive Biotechnology*, Ed; Moo-Young M, Oxford, Pergamon Press, vol. 3, 198; 731–59.

Pouillart PR. Role of butyric acid and its derivatives in the treatment of colorectal cancer and hemoglobinopathies. *Life sciences*. 1998; 63(20): 1739-1760.

Pryde EM. Carboxylic acids (economic aspects), In: *Encyclopedia of Chemical Technology*. Ch 41, John Wiley and Sons, New York, 1978; pp 853–859.

Raman M, Ambalam P, Doble M. Probiotics and Bioactive Carbohydrates in Colon Cancer Management. Springer, 2016.

Rechkemmer G, Ronnau K, Engelhardt WV. Fermentation of polysaccharides and absorption of short chain fatty acids in the mammalian hindgut. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol*. 1988; 90(4):563–568.

Rezaie A, Parker RD, Abdollahi M. Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause? *Dig Dis Sci*.2007;52:2015–21.

Riggs MG, Whittaker RG, Neumann JR, Ingram VM. n-Butyrate causes histone modification

in HeLa and friend erythroleukaemia cells. *Nature*.1977; 268:462–463.

Roberfroid, MB. Inulin-Type Fructans: Functional Food Ingredients, CRC Press, 2005.

Roediger WE. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut*. 1980;21:793–798.

Roediger WE. Role of anaerobic bacteria in the metabolic welfare of the colonic mucosa in man. *Gut*. 1980;21:793–798.

Roediger WE. The starved colon--diminished mucosal nutrition, diminished absorption, and colitis. *Dis Colon Rectum*. 1990;33:858-862.

Roediger WE. Utilization of nutrients by isolated epithelial cells of the rat colon. *Gastroenterology*. 1982;83:424-429.

Roediger WE. Utilization of nutrients by isolated epithelial cells of the rat colon. *Gastroenterology*. 1982;83:424-429.

Roediger WE. Colon and Nutrition, Ed; H. Kasper and H. Goebell , Lancaster Press, Falk Symposium, 1981;32 11-25.

Roediger WEW. The colonic epithelium in ulcerative colitis: an energy-deficiency disease? *Lancet*.1980;2:712.

Rombeau J, Kripke SA, Settle RG. Short-chain fatty acids: production, absorption, metabolism, and intestinal effects, In: *Dietary Fiber: Basic and Clinical Aspects*, Ed; David Kritchevsky, Plenum Press, New York, 1986; pp. 317–339.

Rosignoli P, Fabiani R, De Bartolomeo A, Spinozzi F, Agea E, Pelli MA, Morozzi G. Protective activity of butyrate on hydrogen peroxide-induced DNA damage in isolated human colonocytes and HT29 tumour cells. *Carcinogenesis*.2001;22:1675–80.

Scarpellini E, Lauritano EC, Lupascu A, Petruzzellis C, Novi ML, Roccarina D, Gabrielli M, Serricchio M, Gasbarrini G, Gasbarrini, A. Efficacy of butyrate in the treatment of diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestive and Liver Disease Supplements*.2007;1(1):19-22.

Scheppach W, Bartram HP, Richter F. Role of short-chain fatty acids in the prevention of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 1995; 31A:1077–1080.

Scheppach W, Christl SU, Bartram HP, Richter F, Kasper H. Effect of short chain fatty acids on the inflamed colonic mucosa. *Scand J Gastroenterol*.1997;32:53–57

- Scheppach W, Fabian C, Ahrens F, Spengler M, Kasper H.** Effect of starch malabsorption on colonic function and metabolism in humans. *Gastroenterology*. 1988;95:1549–1555.
- Scheppach W, Sommer H, Kirchner T, Paganelli GM, Bartram P, Christl S, Richter F, Dusel G, Kasper H.** The effect of butyrate enemas on the colonic mucosa in distal ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992;103(1):51–56.
- Segain JP, Raingeard D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C et al.** Butyrate inhibits inflammatory responses through NF- κ B inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut*. 2000;47: 397–403.
- Segain JP, Raingeard de la Bl ti re D, Bourreille A, Leray V, Gervois N, Rosales C, Ferrier L, Bonnet C, Blotti re HM, Galmiche JP.** Butyrate inhibits inflammatory responses through NF κ B inhibition: implications for Crohn's disease. *Gut*. 2000;47:397-403.
- Sharpei FHJ.** Microbial flavours and fragrances, In: *Comprehensive Biotechnology*, Ed; HW Blanch, S Drew and DIC Wang. Pergamon Press, Oxford, UK, 1985; pp. 965-979.
- Skrzydewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, Kanczuga-Koda L, Sulkowska M.** Lipid peroxidation and antioxidant status in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2005;11:403–6.
- Smith CJ, Bryant MP.** Introduction to metabolic activities of intestinal bacteria. *Am J Clin Nutr*. 1979;32:149–57.
- Smith JG, German JB.** Molecular and genetic effects of dietary derived butyric acid. *Food Technol*. 1995;49:87.
- Smith JG, Yokoyama WH, German JB.** Butyric acid from the diet: actions at the level of gene expression. *Critical Reviews in Food Science*. 1998; 38(4): 259-297.
- Sneath PHA.** *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology* 2. Baltimore: Waverly Press, 1986;1141–200.
- Soergel KH.** Colonic fermentation: metabolic and clinical implications. *The clinical investigator*. 1994;72(10):742-748.
- Spina L, Cavallaro F, Fardowza NI, Lagoussis P, Bona D, Ciscato C, Rigante A, Vecchi M.** Butyric acid: pharmacological aspects and routes of administration. *Digestive and Liver Disease Supplements*. 2007;1(1): 7-11.
- Topping DL, Clifton PM.** Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev*. 2001;81:1031–1064.
- Topping DL, Clifton PM.** Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiol Rev*. 2001;81:1031–1064.
- Treem WR, Ahsan N, Kastoff G, Hyams JS.** Fecal Short-chain fatty acids in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: in vitro studies of carbohydrate fermentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1996;23:280–6.
- Van An del JG, Zoutberg GR, Crabbendam PM, Breure AM.** Glucose fermentation by *Clostridium butyricum* grown under a self generated gas atmosphere in chemostat culture. *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 1985; 23:21–26.
- Van den Heuvel JC, Verschuren PG, Beeftink HH, de Beer D.** Determination of the critical concentration of inhibitory products in a repeated fed-batch culture. *Biotechnology techniques*. 1992;6(1):33-38.
- van Nuenen MHC, Meyer D, Venema K.** The effect of various inulins and clostridium dificile on the metabolic activity of the human colonic microbiota in vitro. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2003;15:137-44.
- Vand k D, Telgarsky' M,  sturd k E.** Influence of growth factor supplements on butyric acid production from sucrose by *Clostridium butyricum*. *Folia Microbiol*. 1995;40:669–672.
- Vand k D, Zigov  J,  sturd k E, Schlosser  .** Evaluation of solvent and pH for extractive fermentation of butyric acid. *Process Biochemistry*. 1997; 32(3): 245-251.
- Velazquez OC, Lederer HM, Rombeau JL.** Butyrate and the colonocyte. Production, absorption, metabolism, and therapeutic implications. *Adv Exp Med Biol*. 1997;427:123–34.
- Vernia P, Cittadini M, Caprilli R, Torsoli A.** Topical treatment of refractory distal ulcerative colitis with 5-ASA and sodium butyrate. *Digest. Dis. Sci*. 1995;40:305.
- Vernia P.** Butyrate in the treatment of ulcerative colitis. *Digestive and Liver Disease Supplements*. 2007;1(1):27-30.
- Wachtershauser A, Stein J.** Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases. *Eur J Nutr*. 2000;39:164–71.
- Watzl B, Girrba ch S, Roller M.** Inulin, oligofructose and immunomodulation. *Br J Nutr*. 2005;93(1):49-55.

- Watzl B, Girrbaach S, Roller M.** Inulin, oligofructose and immunomodulation. *Br J Nutr.* 2005;93(1):49-55.
- Widmer J, Fassihi KS, Schlichter SC, Wheeler KS, Crute BE, Nicole KING, Nutile-Mcmenemy N, Noll WW, Daniel S, HA J, Kim KH, Witters LA.** Identification of a second human acetyl-CoA carboxylase gene. *Biochemical Journal.*1996. 316(3); 915-922.
- Willims EA, Coxhead JM, Mathers JC.** Anti-cancer effects of butyrate: use of micro-array technology to investigate mechanisms. *Proc Nutr Soc.* 2003;62:107–15.
- Wollowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL.** Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:S451–5.
- Wong JM, De Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ.** Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *Journal of clinical gastroenterology.* 2006; 40(3): 235-243.
- Wong JM, De Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ.** Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *Journal of clinical gastroenterology.* 2006; 40(3):235-243.
- Wu Z, Yang ST.** Extractive fermentation for butyric acid production from glucose by *Clostridium tyrobutyricum*. *Biotechnol. Bioeng.* 2003;82:93–102.
- Zhu Y, Wu Z, Yang ST.** Butyric acid production from acid hydrolysate of corn fiber by *Clostridium tyrobutyricum* in a fibrous bed bioreactor. *Process Biochem.* 2002;38:657–666.
- Zigova J, Šturdik E.** Advances in biotechnological production of butyric acid. *Journal of industrial microbiology & biotechnology.* 2000;24(3):153-160.
- Zoran DL, Barhoumi R, Burghardt RC, Chapkin RS, Lupton JR.** Diet and carcinogen alter luminal butyrate concentration and intracellular pH in isolated rat colonocytes. *Nutri Cancer.* 1997;27(3):222–230.