

## Pro-, Pre- ve Sinbiyotikler

Turgay Coşkun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü

**SUMMARY:** Coşkun T. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Pro-, pre- and synbiotics. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 128-148.

Probiotics can be defined as live microbial food supplements which beneficially affect the health of the host by maintaining a balanced intestinal flora and stimulating its immune system. Although microbes have been used for many decades for food and alcoholic fermentation, they have only recently drawn the attention of the scientific community. Probiotic microorganisms are mostly from the Lactobacillus and Bifidobacterium family, and may contribute to our health in many different ways. Beneficial health effects attributed to probiotics are shortening of the duration of rotavirus diarrhea, relief of signs and symptoms of lactose intolerance, decreasing the risk of allergy in atopic individuals, cancer prevention, lowering of serum cholesterol levels, prevention of urogenital infections, and synthesis and enhancement of the bioavailability of nutrients. Probiotic bacteria may compete with pathogens for nutrients and mucosal adherence, produce antimicrobial substances, and modulate mucosal immune functions. The beneficial effects of probiotics are strain-specific, therefore there is need for the definition of which probiotics (as a single strain or a combination) are most effective in specific diseases. Prebiotics are indigestible oligosaccharides that promote the growth or activity of a limited number of beneficial bacteria in the gut. Some of the typical prebiotics include fructo-oligosaccharides, galacto-oligosaccharides, inulin, oligofructose, xylo-oligosaccharides, acidic oligosaccharides, and resistant starch. The breakdown of prebiotic molecules by bacterial enzymes in the large bowel yields lactate and short-chain fatty acids (acetate, butyrate, and propionate) as end-products. Short-chain fatty acids are crucial for gut integrity and function, modulation of the immune system, calcium and magnesium absorption, and maintenance of normal serum cholesterol levels. The end products of this fermentation are consumed by both these bacteria and intestinal epithelium as fuel. Synbiotics refer to nutritional supplements which contain probiotics and prebiotics in combination. Since it has been hypothesized that prebiotics ensure the survivability of some beneficial bacteria, their effects might be additive or even synergistic.

*Key words: probiotics, prebiotics, synbiotics, intestinal flora, health, allergy, immunity, diarrhea, cancer, urogenital infections, serum cholesterol, inflammatory bowel disease.*

**ÖZET:** Probiyotikler, konakçının bağırsak florasını düzenleyerek ve immün sistemini uyararak sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizma desteği olarak tanımlanabilir. Organizmalar, besinlerin saklanması ve alkol üretiminde fermentasyon amaçlı olarak uzun yıllar kullanılmasına karşın, ancak son yıllarda bilim adamlarının ilgisini çekmeye başlamıştır. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar çoğunlukla Laktobasil ve Bifidobakteri grubundandır. Probiyotiklerin sağlığımız üzerindeki olumlu etkileri arasında rotavirus ishallerinin süresinin kısaltılması, laktoz intoleransı semptom ve bulgularının hafifletilmesi, atopik bünyeli bireylerde allerji riskinin azaltılması, çeşitli organ kanserlerinin önlenmesi, serum kolesterol düzeylerinin düşürülmesi, ürogenital enfeksiyonların önlenmesi, bazı besin öğelerinin biyolojik yararlılığının artırılması ve vücutta sentezlenmesi sayılabilir. Probiyotik mikroorganizmalar bu yararlı etkilerini ortaya koyabilmek için bağırsak duvarına tutunma ve lümeninde bulunan besin maddelerinin tüketimi

için patojen mikroorganizmalar ile yarışır (yarışmacı dışlama), antimikrobiyal özellikte maddeler üretir ve bağırsak mukozası ile ilişkili immün işlevleri düzenler. Probiyotiklerin vücudun değişik kısımlarındaki olumlu etkileri bakteri suşuna özgü olduğundan, hangi bakterinin hangi organ hastalığında etkili olduğunun belirlenmesine gereksinim vardır. Prebiyotikler ise bağırsaklarda sınırlı sayıda yararlı mikroorganizmanın çoğalma veya aktivitesini arttıran ve sindirilmeyen oligosakkaritlerdir. İyi bilinen prebiyotik moleküller arasında frukto-oligosakkaritler, galakto-oligosakkaritler, inülin, oligofruktoz, ksilo-oligosakkaritler, asidik oligosakkaritler ve sindirime dirençli nişasta sayılabilir. Kalın bağırsaklarda prebiyotiklerin flora bakterileri enzimlerince fermentasyonu sonucu kısa zincirli yağ asitleri (asetat, bütirat ve propiyonat) açığa çıkar. Kısa zincirli yağ asitleri bağırsak bütünlüğünün korunması, işlevleri, bağırsak ilişkili immün sistemin düzenlenmesi, bağırsaklardan kalsiyum ve magnezyum emilimi ve normal serum kolesterol düzeylerinin sürdürülmesi için gereklidir. Fermentasyon reaksiyonu ürünleri hem yararlı mikroorganizmalar ve hem de bağırsak epitel hücreleri tarafından enerji kaynağı olarak da kullanılır. Sinbiyotikler, probiyotik ve prebiyotikleri birlikte bulunduran besin desteğidir. Prebiyotikler, vücuda yararlı mikroorganizmalar için enerji kaynağı olduğundan, prebiyotik ve probiyotikleri birlikte bulunduran ürünler alındığında probiyotiklerin daha uzun süre canlı kalacağı, additif ve hatta sinerjistik etki ortaya çıkabileceği varsayılmaktadır.

*Anahtar kelimeler: probiyotikler, prebiyotikler, sinbiyotikler, bağırsak florası, sağlık, allerji, immünite, ishal, kanser, ürogenital sistem enfeksiyonları, serum kolesterol düzeyi, enflamatuvar bağırsak hastalıkları.*

## Probiyotikler

Bakterilerin vücudumuza zararlı ve hastalıklara neden olduğu kanısı uzun yıllar kabul görmüştür. Oysa günümüzde sayıları giderek artan bilimsel araştırma sonuçları canlı mikroorganizmaların bazı hastalıkların tedavisinde, hatta önlenmesinde kullanılabilmesine işaret etmektedir. Genelde "doğal" olanı kullanma ve tüketme alışkanlığının bulunması probiyotiklere olan ilgiyi arttırmıştır. Çeşitli gastrointestinal sistem hastalıklarının tedavisinde yardımcı, çocuklarda allerjik reaksiyonların ortaya çıkışını geciktirmede etkin, kadınlarda vajinal ve üriner sistem enfeksiyonlarının tedavi ve önlenmesinde yararlı olduğu ortaya konulmuştur<sup>1-6</sup>.

Besinlerle birlikte veya ayrı olarak alınan, mukozal ve sistemik immüniteyi düzenleyerek, bağırsaklarda besinsel ve mikrobiyal dengeyi sağlayarak konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen bu canlı mikroorganizmalara "probiyotik" adı verilir. "Pro" ve "biota" olmak üzere iki kısımdan oluşan bu terim "for life" (yaşam için) anlamını taşımakta olup, antibiyotik teriminin anlamca karşıtıdır. Patojen bakterilerin kontrolü için patojen olmayan bakterilerin kullanılması anlamına gelir. Probiyotiklere "biyoterapötik ajanlar" da

denir. Probiyotik ile tedaviye "bakteriyel yerine koyma tedavisi", "bakteriyoterapi" ve "patojen mikroorganizmaların patojen olmayanlar ile kontrolü tedavisi" şeklinde adlandırmalar da yapılmaktadır<sup>7-13</sup>.

Probiyotik kavramı ilk kez XIX. yüzyılın başlarında Nobel ödülü sahibi Elie Metchnikoff tarafından gündeme getirilmiştir. Metchnikoff, Bulgar köylülerinin uzun yaşamalarının fazlaca fermente süt ürünü tüketmelerine bağlı olduğunu belirtmiştir<sup>5,9,14</sup>.

Taş devri insanları önemli derecede daha az tuz, yağ ve şeker tüketmekte idiler, iki kat daha fazla mineral, 10 kat daha fazla bitkisel kaynaklı lif, 20 kattan daha fazla bitkisel antioksidan, 50 kattan daha fazla omega-3 yağ asitleri ve milyarlarca kat daha fazla canlı bakteri almaktaydılar. Tükettikleri besinlerin çoğu iyice fermente edilmiş besinlerdi (tahıllar, inek sütü gibi). Son zamanlarda elde edilen veriler, doğal ve işlenmemiş besinlerden çoğunlukla enerji yoğunluğu yüksek işlenmiş besinlere geçişle kronik hastalıkların sıklığının arttığı konusuna dikkat çekmektedir. Kronik hastalık sıklığının artışı ile bitkisel kaynaklı lif ve antioksidan tüketiminin azalması arasında açık bir korelasyon vardır. Yılda kişi başına

tüketilen şeker 1850 yılında yılda 0.5 kg iken, 2000 yılında yılda 50 kg'a yükselmiş durumdadır<sup>15</sup>.

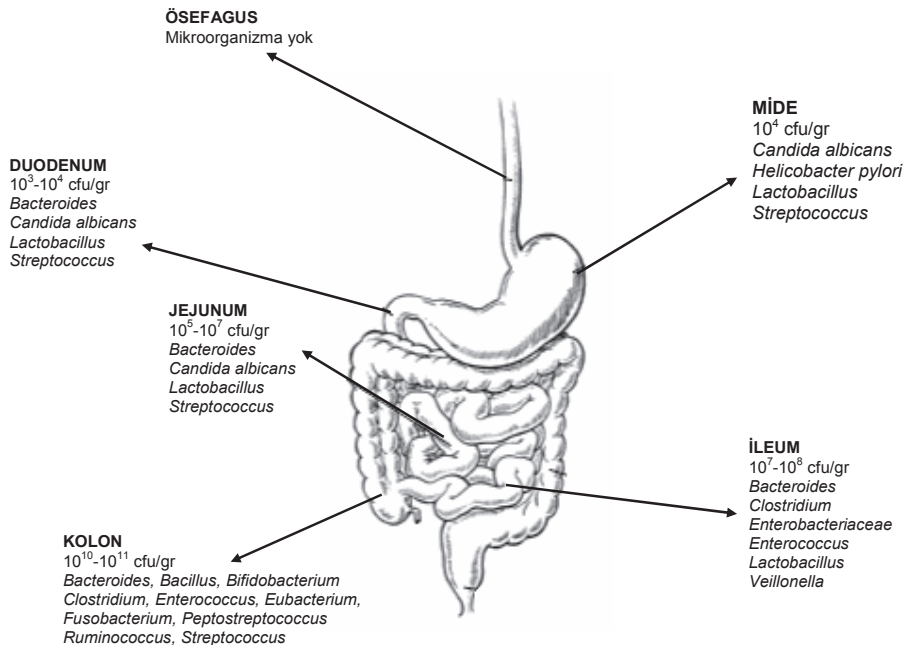
### Bağırsak Florası ve Önemi

Bağırsak mukozasının alanı 200 m<sup>2</sup> olup, deri yüzeyinin 100 katıdır. Bu yüzey insan vücudunu yaklaşık olarak 10<sup>14</sup> mikroorganizmadan ayırmaktadır<sup>10,16</sup>.

İnsanların bitkiler ve organizmalar olmaksızın yaşamaları düşünülemez. Bu nedenle vücut yüzey ve boşlukları bir organizma tabakası ile kaplı durumdadır. Kalın bağırsaklarda 1-2 kg, deride 200 gr, ağız boşluğu, akciğerler ve vajenin her birinde 20'şer gr, burunda 10 gr, gözde 1 gr mikroorganizma vardır. İnsan vücudunda ökaryotik hücre sayısının (10<sup>13</sup>) 10-20 katı prokaryotik hücre (10<sup>14</sup>) bulunmaktadır. İçerdikleri genetik materyalin büyüklüğü ise vücudun diğer kısımlarındaki genlerin 30 katıdır. Sağlıklı bireylerin bağırsaklarındaki mikroorganizma türü sayısı yaklaşık olarak 500'dür. Vücudumuza yararlı olan bu mikroorganizmalar zararlı mikroorganizmaları kontrol altında tutar, sindirim ve besin ögesi emilimine yardımcı olur ve immün fonksiyonların düzenlenmesine katkıda bulunur<sup>5,11,12,17-19</sup>.

Doğumdan hemen sonra bağırsak florasında E. coli ve Streptokoklar baskındır. Bebek anne sütü aldıça E. coli Streptokoklar ve Clostridia'lar azalırken, Bifidobakteriler artmaya başlar. Anne sütünden kesildikten sonra erişkin florası yönünde değişiklikler olmaya başlar ve ikinci yılın sonuna doğru erişkin florasının benzeri bir flora oluşur ve yaşam boyu sabit kalır. Mide, duodenum ve jejunumda peristaltizmin daha hızlı olması, asidik ortam (mide) ve safra asitleri (duodenum) nedeni ile daha az sayıda bakteri barındırır (10<sup>2-3</sup>). İleumdan itibaren geçiş yavaşladığından bakterilerin sayısı (10<sup>14</sup>) ve çeşitliliği kolondakine benzer görünüm kazanmaya başlar (Şekil 1). Metabolik olarak aktif olan bu flora diğer bakteriler, mukozal immün sistem ve bağırsak epitel hücreleri ile sürekli iletişim halinde olduğundan bebeğin postnatal gelişimini ve fizyolojisini etkilemesi beklenir<sup>12,17,20</sup>.

Doğumda bebeğin bağırsakları sterildir, ancak doğumdan hemen sonra çevrede bulunan mikroorganizmalar ile hızlı bir şekilde kolonize olur. Florayı oluşturacak bakterilerin başlıca kaynakları anne doğum kanalında bulunan mikroorganizmalar ile bebeğin yakın çevresinde ve bu çevrede temas ettiği kişilerde olan mikroorganizmalardır. Doğumdan sonra florayı oluşturan bakterilerin türü ve miktarına etki



Şekil 1. Gastrointestinal sistemin değişik kısımlarında bulunan mikroorganizmalar.

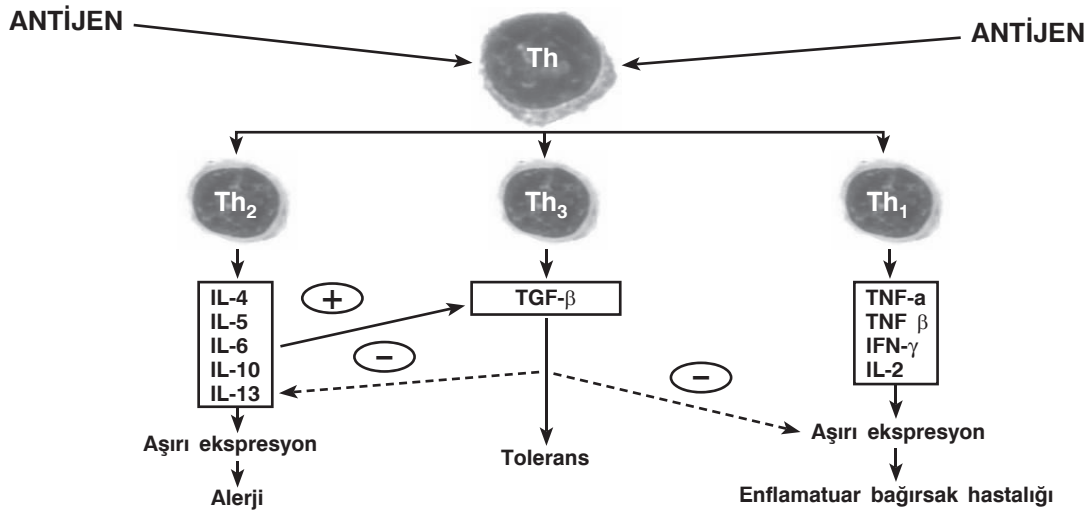
eden çok sayıda faktör vardır. Annenin aldığı besinler, probiyotik alıp almaması doğum şekli (vajinal veya cerrahi), gebelik yaşı ve bebeğin primer beslenme şekli (anne sütü veya mama) gibi ekstrensek faktörler yanısıra yenidoğan bebeğin sağlık durumu, immünolojik durumu, gastrointestinal sistem geçiş zamanı, pH'sı ve stres gibi intrinsek faktörler kolonizasyonu etkiler. Doğum kanalından geçmediklerinden sezaryenle doğan bebeklerde flora gelişimi geç olur ve daha çok çevreden alınan mikroorganizmaları içerir. Bu nedenle de normal flora bakterilerinin kazanılması güçtür, gastrointestinal ve immünolojik bozukluklara daha yatkındırlar. Yaşamın ilk haftalarında anne sütü ile beslenen bebeklerin bağırsak florasında Bifidobakteriler baskın iken mama ile beslenen bebeklerin bağırsaklarında Enterobakter türleri baskındır. Altı ay dolayında mama ile beslenen bebeklerin florasında Bifidobakteriler yer almakta ise de anne sütü alanlarınkinden daha azdır ve flora dağılımı oldukça karmaşıktır. Bir yaşında anne sütü ve mama ile beslenen çocukların bağırsak florası birbirine benzer ve erişkin florasına yakındır<sup>12,17,21</sup>.

Prematüre ve yoğun bakım ünitelerinde kalmakta olan zamanında doğan bebeklerde bağırsak florasının gelişmesi yavaş olur. Prematüre bebeklerde onları enfeksiyonlara yatkın kılan patolojik flora gelişme olasılığı yüksektir.

Özellikle bu dönemde kullanılan probiyotik mikroorganizmalar mukozal koruyucu sistemin gelişmesini ve patojen mikroorganizmaların inhibisyonunu sağlar. Yenidoğan bağırsak flora gelişiminin önemi anlaşıldığından bu yana bu bebeklerin beslenmesi için prebiyotik ve probiyotik içeren mamalar üretilmeye başlamıştır<sup>22,23</sup>. Bir kez oluştu mu erişkin florasının kalıcı bir şekilde değiştirilmesi olası değildir<sup>24</sup>.

Erişkin bağırsağında Bakteroides grubu mikroorganizmalar ağırlıktadır. Bunun yanısıra Bifidobakteriler, Laktobasiller, Stafilokoklar, Enterobakteriler, Streptokoklar ve Clostridia türleri bulunmaktadır. Konakçının immün durumunda değişiklik olursa, antibiyotik, radyoterapi veya kemoterapi uygulandığında florada geçici değişiklikler olur. Çocuklarda en önemli flora değişikliği geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması ile ortaya çıkar. Çocukluk çağında antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve gastrointestinal hastalıklara yatkınlık probiyotik kullanımını önemli bir araştırma alanı haline getirmiştir<sup>20</sup>.

Gastrointestinal sistemimizde oldukça yüksek sayıda patojen ve patojen olmayan mikroorganizma barındırmaktayız. Sağlıklı bireylerde patojen ve patojen olmayan mikroorganizmalar denge halindedir. Bu denge bozulduğunda mukozanın engel oluşturma işlevi bozulur ve enflamasyon başlar (Şekil 2).



Şekil 2. Bağırsak ilişkili immün sistemin probiyotik mikroorganizmalarca düzenlenmesi. Alerjik hastalıklar ve enflamatuvar bağırsak hastalıklarının gelişmesinde floradaki dengesizliğin rolü vardır. Bağırsaklarda enflamatuvar bir olay geliştiğinde daha önceki dengeli flora immünojenik ve proenflamatuvar bir özellik kazanır, konakçının kendi florasına karşı olan doğal toleransı ortadan kalkar, allerjik, otoimmün ve enfeksiyöz hastalıklar için kısır döngü işlemeye başlar. Dengesiz floranın yarattığı olumsuzluklar probiotiklerce giderilir. Th: T helper hücre, IL: interlökin, TGF-β: transforme edici büyüme faktörü-beta, TNF-α: Tümör nekroze edici faktör-alfa, TNF-β: Tümör nekroze edici faktör-beta, IFN-β: İnterferon-gamma.



Gastrointestinal sistemde bizi patojen mikroorganizmalara karşı koruyan karmaşık bir mekanizma vardır. Flora bakterileri bu koruyucu mekanizmaları (müsin salınımı, hücrelerin çoğalma ve farklılaşması gibi) uyarır. İmmün sistemin düzenlenmesinde de önemli rolleri vardır. Flora bakterileri ile bağırsak epitel hücreleri ve intestinal lenfoid doku arasında devamlı bir etkileşim söz konusudur. Bağırsak bakterileri “toll-like reseptörler” (TLR) ve “nucleotide-binding oligomerisation domain” (NOD) proteinleri tarafından tanınır. Bu reseptörler bakteri hücre duvarı lipopolisakkaritleri, peptidoglikanlar, bakteriyel flajellin ve metillenmemiş bakteri DNA’ları aracılığı ile tanınır. Patojen bakteriler bu reseptörler aracılığı ile enflamasyon başlatırken, patojen olmayanlar başlatmamaktadır (Şekil 2). Mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte dendritik hücrelerin rolü olduğu düşünülmektedir. Dendritik hücreler B hücreleri tarafından IgA yapımını arttırmakta, IgA ise bağırsak hücrelerine translokasyonu azaltmaktadır<sup>17,25,26</sup>.

Florada bulunan mikroorganizmaların sayısı hastalık, stres, yetersiz beslenme ve bazı ilaçların alınımına bağlı olarak azaldığında çeşitli sağlık sorunları (ishal ve kolit gibi) ortaya çıkar. Geçirgenliği artan bağırsak duvarından antijenik proteinlerin geçişi artar ve enflamatuvar yanıt zinciri işlemeye başlar. Bağırsaklarda flora dengesinin bozulduğu bu gibi durumlarda (antibiyotik kullanımı) probiyotik desteği önem kazanır.

İntestinal floranın metabolik aktivitesi oldukça yüksek olup karaciğerinkine yakındır, bu nedenle de bağırsak bakterilerinden “unutulmuş organ” olarak söz edilir<sup>18,27</sup>. Endojen ve ekzojen karbon ve enerji kaynaklarının fermentasyonundan sorumludur. Oligosakkaritlerin fermentasyonu ile ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri konakçı için yararlıdır. Bunlar arasında yer alan bütirik asit epitel hücreleri için yakıt özelliğinde olduğundan mukozanın sağlığı açısından oldukça önemlidir. Probiyotik mikroorganizmaların bazıları da vitamin sentezi yapar<sup>18</sup>.

### Probiyotik Mikroorganizmalar

Atalarımız uzun yıllardan beri bakterileri besinlerin saklanmasıyla fermentasyon amaçlı ve hiç bir yan etki gözlenmeksizin kullanmışlardır. Bu nedenle de, probiyotik

mikroorganizmaların seçiminde atalarımızın kullandıklarına ağırlık verilmiştir. Örneğin, yoğurt böyle bir besindir; Laktobasil ve Bifidobakteri suşları içermektedir<sup>28,29</sup>.

Sıklıkla kullanılan suşlar arasında *L. acidophilus*, *L. brevis*, *L. bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. salivarius*, *L. casei*, *B. bifidum*, *B. lactis*, *B. longum* ve *B. infantis* sayılabilir. *Escherichia*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Streptococcus* ve *Saccharomyces* (bir maya türü) grubundan suşlar da vardır<sup>5,12,29</sup> (Tablo I). Farklı

**Tablo I.** Ticari olarak kullanılan probiyotik suşları

<i>Lactobacillus</i> suşları	<i>Bifidobacterium</i> suşları
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. bifidum</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. breve</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>B. lactis</i>
<i>L. gasserii</i>	<i>B. longum</i>
<i>L. johnsonii</i>	
<i>L. lactis</i>	<i>Mayalar</i>
<i>L. paracasei</i>	<i>Saccharomyces boulardii</i>
<i>L. plantarum</i>	
<i>L. reuteri</i>	
<i>L. rhamnosus</i>	
<i>L. salivarius</i>	
<i>Streptococcus</i> suşları	
<i>S. thermophilus</i>	

suşların farklı etkilerinin olduğu, bir suştan elde edilen sonuçların diğer suşlar için de geçerli olamayabileceği unutulmamalıdır<sup>29</sup> (Tablo II).

Probiyotik amaçlı olarak en yaygın kullanılan mikroorganizma *Lactobacillus rhamnosus* GG (veya *Lactobacillus* GG) dir. Tufts Üniversitesi’nde Sherwood Gorbach ve Barry Goldin tarafından bulunduğu için “GG” eki kullanılmaktadır<sup>30</sup>. Bazı ürünlerde ise birkaç mikroorganizma bir araya getirilmiştir. Örneğin, VSL#3 isimli üründe dört ayrı Laktobasil suşu (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* ve *L. delbrueckii*’nin *bulgaricus* suşu), üç ayrı Bifidobakteri suşu (*B. longum*, *B. breve* ve *B. infantis*) ve *Streptococcus salivarius*’un *thermophilus* suşu bulunmaktadır<sup>31</sup>.

### Probiyotik Mikroorganizmalarda Aranan Özellikler

Doğal olarak insanların kalın bağırsak florasında bulunması, mide asiditesi ve safra asitlerine dirençli olması, gastrointestinal sistem duvarına tutunarak geçici bir süre kolonize olabilmesi

**Tablo II.** Çocuklarda çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalar ile etkinliği saptanmış probiyotik suşlar

Endikasyon	Probiyotik suş
Akut ishal tedavisi	Lactobacillus GG Lactobacillus reuteri Lactobacillus acidophilus 1.b Saccharomyces boulardii
Akut ishalin önlenmesi	Streptococcus thermophilus, Lactobacillus acidophilus ve Lactobacillus bulgaricus Bifidobacterium bifidum ve S. thermophilus
Clostridium difficile enfeksiyonu (tedavi/önleme)	Lactobacillus GG
Antibiyotik ilişkili ishal	Lactobacillus GG
Allerjik dermatit/kolit	Lactobacillus GG
İmmün sistemin düzenlenmesi	Lactobacillus GG

aranan başlıca özelliklerdir. Probiyotikler doğal floraya adapte olabilmeli, onları dışlayıp yerlerine geçmemelidir<sup>9,12,32,33</sup> (Tablo III).

Bakteri bileşenleri ve genetiği ile oynanmış mikroorganizmaların probiyotik amaçlı kullanımı üzerine çalışmalar devam etmektedir<sup>12,32,33</sup>.

**Tablo III.** Probiyotik olarak kullanılacak mikroorganizmalarda aranan özellikler

Patojen ve toksik olmamalı
İnsan kaynaklı olmalı
Mide asiditesi ve safra asitlerine dirençli olmalı
Bağırsak duvarına tutunabilmeli
Doğal floraya adapte olabilmeli
Sindirim kanalında geçici olarak kolonize olabilmeli
Antimikrobiyal maddeler salgılayabilmeli
Konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkileri olmalı

### Probiyotik Mikroorganizmaların Etki Mekanizmaları

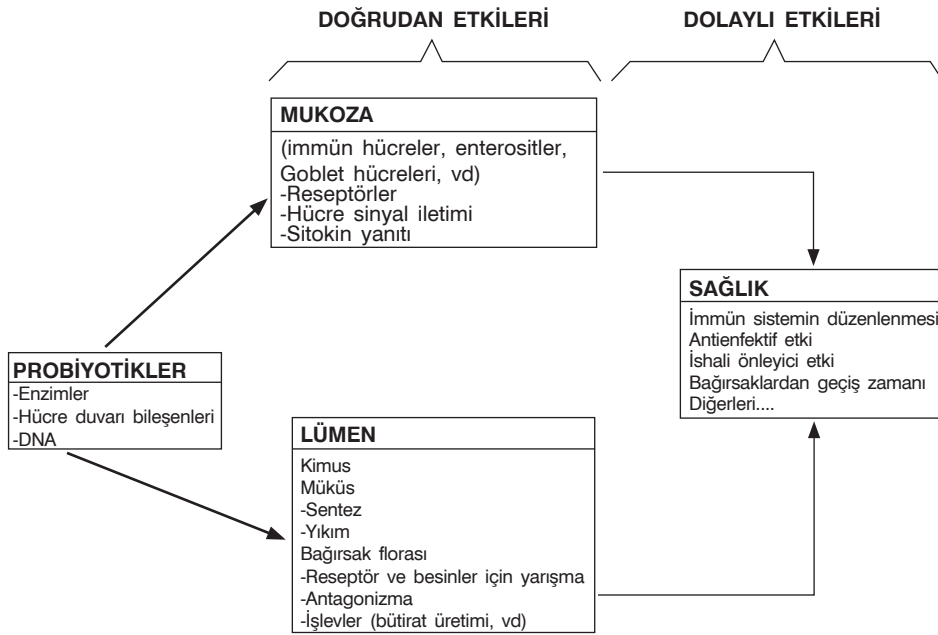
Probiyotik mikroorganizmalar bağırsak pH'sını düşürerek, bakteriyosinler salgılayarak veya defensinler gibi antimikrobiyal peptidler salgılayarak patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engeller. "Tight junction"larda aktinin ve okludin fosforilasyonunu artırarak mukozanın engelleyici fonksiyonunu güçlendirir. TNF'nin (tümör nekroze edici faktör) indüklediği proapoptotik p38/mitogen activated protein kinazı baskılayarak sitokinlerin indüklediği apoptozu inhibe eder. Probiyotik bakteriler ve DNA'sı TNF- $\alpha$ 'ya bağlı NF- $\kappa$ B (nüklear faktör kappa B) yolağını inhibe eder. Bu inhibisyonun PPAR- $\gamma$  reseptörü (peroksizom proliferatörünce aktive edilen reseptör-gamma) aracılığı ile olduğu bildirilmiştir. Örneğin, Lactobacillus rhamnosus GG lipopolisakkaritlerin uyardığı makrofajlardan TNF- $\alpha$  salınımını inhibe etmektedir. E. coli ve Laktobasillerin monositik hücre popülasyonundan proenflamatuar sitokin salınımını baskıladığı, IL-10 (interlökin-10) yapımını artırdığı bildirilmiştir<sup>12</sup> (Şekil 2).

Probiyotik mikroorganizmalar reseptörlere bağlanmada patojen mikroorganizmalar ile yarışır (yarışmacı dışlama). Aynı mekanizma bağırsak lümeninde bulunan besinler için de geçerlidir. Elverişli besinler probiyotik mikroorganizmalarca tüketilir ve patojen bakterilerin yaşaması için besin maddesi kalmaz. Probiyotikler "tight junction" ları güçlendirerek bağırsak geçirgenliğini azaltır<sup>12,14,17,24,34-38</sup> (Tablo IV, Şekil 3).

**Tablo IV.** Probiyotiklerin etki mekanizmaları

Patojen mikroorganizmaların üremelerine engel olur
Bağırsak pH'sını düşürür
Bakterisidal proteinler salgılar
Paneth hücreleri ve epitel hücrelerinde defensin yapımını uyarır
Kolonizasyonlarına direnç gösterir (ekolojik nişleri kaplayarak)
Nitrik oksit yapımını artırır
Patojenlerin epitele tutunma ve epiteli istila etmesine engel olur
MUC2'yi uyararak tutunmalarına engel olur
Müküs yapımını uyarır
Rho'ya bağımlı ya da bağımsız yollarla epitelin istilasını önler
Epitel ve mukozanın engel oluşturma işlevini güçlendirir
Bütirat da dahil kısa zincirli yağ asitleri oluşturur
Müküs yapımını artırır
Engel oluşturan kısımların bütünlüğünü artırır
Konakçının immün yanıtını değiştirir
IL-10, TGF- $\beta$ ve Cox2 (PGE <sub>2</sub> ) ekspresyon ve salınımını artırır
Salgısal IgA yapımını artırır
TNF ve IFN- $\gamma$ ekspresyonunu azaltır
Regülatuar T hücrelerini aktive eder
Natural killer hücre aktivitesini artırır
Dendritik hücre fenotip ve işlevlerini düzenler
NF- $\kappa$ B ve AP-1 yollarını düzenler
PPAR- $\gamma$ 'yı uyarır
Apoptozu düzenler
Genetik mühendislik
IL-10 ekspresyon ve salgılanmasını sağlar

MUC 2: müsin 2, Rho: bir guanozin trifosfat, IL-10: interlökin-10, TGF- $\beta$ : transforme edici faktör-beta, Cox2: siklooksijenaz 2, PGE<sub>2</sub>: prostaglandin E2, IgA: immünglobülin A, TNF: tümör nekroze edici faktör, IFN- $\gamma$ : interferon-gamma, NF- $\kappa$ B: nüklear faktör-kappa B, AP-1: aktivatör protein-1, PPAR- $\gamma$ : peroksizomal proliferatörle aktive reseptör- $\gamma$ .



Şekil 3. Probiyotiklerin etki mekanizmaları.

### Uygulama Alanları Gastrointestinal Hastalıklar

Probiyotikler çeşitli gastrointestinal hastalıkların tedavisinde yararlı bulunmuştur<sup>12</sup>. Laktobasiller ve Bifidobakteriler en yaygın olarak kullanılanlardır.

Probiyotik uygulamalarının en başarılı olduğu alanlardan biri akut ishal tedavisidir<sup>12</sup>. Crohn hastalığı ve spastik kolon (irritable bowel sendromu) gibi hastalıklarda da semptomların hafifletilmesinde yardımcıdır. Hangi gastrointestinal sorunda hangi probiyotik suşun etkili olduğunun saptanabilmesi için daha çok sayıda ve geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır<sup>12,29,39</sup>.

### Akut İshal

Her 15 saniyede bir bebek dünyanın herhangi bir yerinde ishal nedeni ile ölmektedir<sup>29</sup>. Kontrollü çalışmalar Lactobacillus GG'nin çocukluk çağı akut ishallerinin süresini kısalttığını göstermektedir<sup>7,24,27,40-44</sup>. Peru'da 6-24 aylık çocukları içeren bir çalışmada Lactobacillus rhamnosus GG ile ishal sıklığı azaltılabildiği<sup>45</sup>.

Akut ishal tedavisinde etkinliği saptanmış diğer suşlar arasında L. reuteri, L. casei ve L. Bifidus, L. acidophilus ve Bifidobacterium lactis kombinasyonu sayılabilir. Bir başka çalışmada

ise mamalara B. bifidum ve S. thermophilus katıldığında ishal sıklığının %24 azaltılabildiği ortaya konulmuştur<sup>46</sup>.

Endüstrileşmiş toplumlarda rotavirus başlıca akut ishal nedenidir. Akut viral ishallerde probiyotiklerin etkinliği bildirilmiştir. Etkinliği saptanan suşlar arasında L. rhamnosus GG, Lactobacillus reuteri, Lactobacillus casei ve Bifidobacterium lactis sayılabilir<sup>19</sup>. Saavedra ve arkadaşlarının<sup>47</sup> çalışmasında Bifidobacterium bifidum ve Streptococcus thermophilus içeren mama ile beslenen çocuklarda rotavirusa bağlı ishal (%7'ye karşın %31) ve dışkıda rotavirus bulundurmama sıklığı (%10'a karşın %39) probiyotik içermeyen mama alan çocuklara göre daha düşük bulunmuştur. Bir başka çalışmada ishal dışı nedenle hastanede yatmakta olan 1-36 ay arasındaki çocuklara Lactobacillus rhamnosus GG içeren mama verildiğinde kontrol grubuna göre nozokomial ishal oranının düştüğü (%6.7'ye karşın %33.3) ve daha az sıklıkta (%2.2'ye karşın %16.7) rotavirus ishali görüldüğü bildirilmiştir<sup>48</sup>. Rotavirus ishallerinde Lactobacillus rhamnosus GG ve B. lactis BB-12 korumada, L. reuteri SD2222 ile de tedavi aşamalarında başarılı olunmuştur. İshal süresinin kısalması genel bir bulgudur. Herhangi bir yan etkiye de rastlanmamıştır. Yaşları 1-3 ay arasında değişen gelişigüzel gruplandırılan 140 çocuğa oral rehidratasyon

sıvısı (ORS) ile birlikte plasebo veya ORS ile birlikte Lactobacillus GG verildiğinde ishal süresinde ortalama 2.4-3 günlük bir azalma sağlanmıştır<sup>49</sup>.

Lactobaciller'in rotavirus ishallerinde ne şekilde yararlı etki yaptığı konusunda değişik hipotezler vardır. Lactobaciller'in olası reseptör bölgelerini kaplayarak patojen ajanların tutunmasına engel olmaları bu mekanizmalardan biridir. Bir başka görüşe göre ise Laktobasiller immüniteyi güçlendirerek etkili olmaktadır. Bunu destekleyen bulgu rotavirusa özgü IgA düzeyinin artmasıdır. Laktobasiller ile konakçı arasındaki etkileşme sonucu sekretuar mekanizmaların baskılanması ve motilitenin düzenlenmesi de ishal üzerinde etkili olabilir. Laktobasiller'in uyarısı sonucu müsin yapımının artması hücreleri patojenlerin invazyonundan korur. Laktobasillerin bazı salgıları virus partiküllerini inaktive edebilir<sup>10,13,19</sup>.

Bu bilgiler ışığında akut ishallerde standart ORS tedavisi yanında bir probiyotik ürün önerilebilir. On'u çift kör ve plasebo kontrollu olan 18 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde standart ORS ile birlikte probiyotik verildiğinde ishal süresinin bir gün kısaldığı saptanmıştır<sup>49</sup>. Laktobasillerin kullanıldığı dokuz çalışma değerlendirildiğinde ise ishal süresinin 0.7 gün kısaldığı tedavinin ikinci gününden itibaren dışkılama sıklığının günde 1.6 dışkı oranında azaldığı bulunmuştur<sup>50</sup>. Cochrane veritabanı verileri de bu sonuçları doğrular niteliktedir<sup>51</sup>.

Probiyotik desteği bir gastroenterit atağı sırasında ne kadar erken verilirse probiyotikten yararlanım da o denli iyi olmaktadır. İntravenöz sıvı verilmesini gerektirir aşamaya gelindiğinde probiyotik desteğinin yararı oldukça azalmaktadır<sup>52-54</sup>.

Akut ishallerde etkinliği saptanmış olan probiyotiklerin kronik ve tekrarlayan ishallerde de kullanılabileceği bildirilmektedir<sup>55</sup>.

### **Nekrotizan Enterokolit**

Nekrotizan enterokolit abdominal distansiyon, safralı kusma, kanlı dışkı, letarji, apne ve bradikardi ile karakterize bir tablodur. Enflamatuar kaskad işler, septik şok ve intestinal nekroz gelişir. 1500 gr'ın altındaki prematüre bebeklerin %10-25'inde görülmektedir. Mortalitesi %20-30'dur. Yaşamda kalabilenlerin %25'inde kısa bağırsak ve intestinal obstrüksiyon gibi sorunlar ile karşılaşılır<sup>56-62</sup>.

Sezaryenle doğan düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin yoğun bakım ünitelerinde kaldıkları süre içerisinde, anne sütü almaya başlamaları gecikmekte ve bu sürede patojen mikroorganizmalar ile kolonizasyon oluşmaktadır. Vajinal flora ve anne sütünün kolonizasyon üzerindeki olumlu etkilerinden yararlanmaları mümkün olamamaktadır. Bunların yanında antibiyotik kullanılması florayı olumsuz yönde etkilemektedir. Bağırsakların Clostridium, Escherichia, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Campylobacter, Pseudomonas, Streptococcus, Enterococcus, Staphylococcus ve koagulaz negatif Stafilokoklar ile kolonizasyonu nekrotizan enterokolit gelişme olasılığını artırır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde görülen ve yaşamlarını tehdit eden nekrotizan enterokolit sıklığı probiyotik mikroorganizmalar ile azaltılabilir. Nekrotizan enterokolitte probiyotik kullanılarak enflamatuar kaskadın inhibe edilmesi amaçlanmıştır<sup>56-62</sup>.

Düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerin bağırsak florasında Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Staphylococcus epidermidis, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae ve Staphylococcus haemolyticus baskın durumdadır. Nekrotizan enterokolit geliştiren bebeklerin %40'ında Clostridium perfringes izole edilmiş, Laktobaciller'in ağırlığının azalmış olduğu saptanmıştır. Bu veriler florada Laktobasiller'in azalması ile birlikte nekrotizan enterokolit olasılığının arttığına işaret etmektedir<sup>56-62</sup>.

Laktobasiller ve Bifidobakteriler gibi patojen olmayan mikroorganizmalar ile bağırsaklar kolonize olabilir ve mama değil de anne sütü ile beslenmeye ağırlık verilirse nekrotizan enterokolit sıklığının azaltılabileceği bildirilmektedir. Bir çalışmada tek başına anne sütü ile beslenen gruba göre anne sütü yanında L. acidophilus ve B. infantis içeren bir mama ile beslenen bebeklerde nekrotizan enterokolit sıklığının %63 oranında azaldığı gösterilmiştir<sup>61</sup>. Kolombiya'da yapılan bir çalışmada Lactobacillus acidophilus ve Bifidobacterium infantis kullanılarak nekrotizan enterokolitte %60'lık bir azalma sağlanmıştır<sup>62</sup>. Ancak bu konuda henüz bir yorum yapabilmek için geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

### **Antibiyotik İlişkili İshal**

Antibiyotik kullanımı sırasında karşılaşılan önemli yan etkilerden biridir. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanan çocukların



%40'ında ishal görülmektedir<sup>4</sup>. Hafif ishalden psödomembranöz kolite kadar değişen bir tablo oluşturabilir. Her yıl çok büyük sayıda çocuğun antibiyotik kullanması nedeniyle buna bağlı oluşabilecek ishallerin bir kısmının önlenmesi önem taşımaktadır<sup>34</sup>. Çeşitli metaanalizlerde antibiyotik ilişkili ishalin tedavi ve önlenmesinde probiyotiklerin yararlı etkileri ortaya konulmuştur. Plasebo kontrollü çalışmalarda antibiyotik kullanan ve plasebo verilen grupta %15-26 ishal görülürken, probiyotik verilen grupta %3-7 oranında ishal görüldüğü bildirilmektedir. İki metaanaliz sonucu antibiyotik ilişkili ishalin önlenmesinde probiyotiklerin kullanılabilmesine işaret etmektedir<sup>62,63</sup>. Son zamanlarda dokuz çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde *Lactobacillus GG* ve *Saccharomyces boulardii* antibiyotik ilişkili ishalin önlenmesinde etkin suşlar olarak belirlenmiştir<sup>63</sup>.

Antibiyotik ilişkili ishalin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Flora değişikliği sonucu karbohidrat metabolizmasının değişmesi ve osmotik olarak aktif bazı bileşiklerin ortaya çıkması neden olabilir. Antibiyotik ilişkili ishale genellikle *Clostridium difficile*'in aşırı çoğalması söz konusudur<sup>62-67</sup>.

Probiyotik desteği alan bireylerde plasebo alanlara göre antibiyotik kullanımı sırasında ishal sıklığı %60 oranında azalmaktadır<sup>46</sup>. Antibiyotik ilişkili ishal tedavisinde etkinliği

saptanmış mikroorganizmalar *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, ve *Saccharomyces boulardii*'dir. *Saccharomyces boulardii*, *Clostridium difficile*'in toksinlerini bağlayarak etkili olmaktadır. *L. bulgaricus* ve *Enterococcus faecium* ile de iyi sonuçlar bildirilmiştir<sup>62-67</sup>. Arvola ve arkadaşları<sup>66</sup> Finlandiya'da ortalama yaşı 4.5 olan ve üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile antibiyotik alan çocukların bir grubuna günde iki kez *Lactobacillus GG* vermişler ve ishal sıklığında kontrol grubuna göre belirgin azalma saptamışlardır (%5'e karşın %16). Diğer bazı araştırmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır. Ülkemizde 1-5 yaş grubunda, sulbaktam-ampisilin veya azitromisin almakta olan 465 çocuk üzerinde yürütülen bir çalışmada tek başına antibiyotik alan grupta ishal görülme sıklığı %16, antibiyotik ile birlikte *S. boulardii* alan grupta %6 olarak saptanmıştır<sup>67</sup>.

### **Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları**

Crohn hastalığında dışkı akım yönü değiştirildiğinde hastalık semptom ve bulguları kaybolmakta, dışkı akımı yeniden sağlandığında rölaps görülmektedir. Ülseratif kolitte enterik kaplı geniş spektrumlu antibiyotik verildiğinde mukozal enflamasyon azalmaktadır. Bütün bu veriler enflamatuvar bağırsak hastalıklarının ortaya çıkışında bağırsak bakterilerinin rolü olduğunu göstermektedir<sup>6,7,13,16,18,19,34,40,42,43,67-75</sup> (Tablo V).

**Tablo V.** Bağırsak flora dengesi ile enflamatuvar bağırsak hastalığı ilişkisini düşündüren veriler

#### **Gözlemler**

Enflamasyonun daha çok bakteri yoğunluğunun fazla olduğu bağırsak segmentlerinde olması

Dışkı akım yolu değiştirildiğinde hastanın kliniğinde düzelme olması

Dışkı akım yolu eski haline getirildiğinde relaps görülmesi

Crohn hastalığında bakteriyel flora karşı immün reaksiyonun gösterilmesi

Fagositik mikrobisidal işlevlerin bozulduğu metabolik hastalıklarda (glikojen depo hastalığı tip 1b, Hermansky-Pudlak sendromu ve kronik granüloamatöz hastalık gibi), Crohn hastalığında görülenlere benzer lezyonlar gelişmesi, antibiyotik kullanımı ya da immün bozukluğun düzeltilmesi ile bu lezyonların kaybolması)

Crohn hastalığında enteroadheran özellikte ve intramukozal yerleşebilen bakterilerin artması

#### **DeneySEL**

Bakteriyel floranın mukoza ilişkili immün sistemin gelişim ve işlevlerini etkilemesi

Antibiyotik ve probiyotiklerle floranın değiştirilmesinin yararlı etkilerinin saptanması

Alta yatan genetik bozukluktan bağımsız olarak çeşitli enflamatuvar bağırsak hastalığı hayvan modellerinde enflamasyonun başlaması için bakteriyel kolonizasyonun gerekliliği

Enflamatuvar bağırsak hastalığı hayvan modellerinde hastalık enterik bakteriler ile aktive T lenfositlerince yaygınlaşırken diyetdeki antijenler ve epitelyal antijenler ile böyle bir etkinin elde olunamaması

Bazı Crohn hastalarında NOD2/CARD15 geni ile linkage saptanmış olmasının patogeneizde gen-bakteri ve immün sistem etkileşmesine işaret ediyor olması

Tetikleyici çevresel koşullar, genetik yatkınlık ve bağırsak bakterileri enflamatuar bağırsak hastalıklarının ortaya çıkışında rol oynamaktadır. İnsan ve hayvanlar üzerinde yürütülen çalışmalar enflamatuar bağırsak hastalıklarında yararlı mikroorganizmaların oranının azaldığını göstermektedir<sup>6,7,13,16,18, 19,34,40,42,43,67-75</sup>.

Probiyotiklerin ülseratif kolitte remisyonun devamlılığında, Crohn hastalığında rölapların önlenmesinde, poş iltihaplarında (ülseratif kolit cerrahisi sonucu ileumun anüse anastomozunun yapıldığı bölgenin iltihabı, pouchitis) tekrarların önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bu konudaki çalışmalar kısıtlı olmakla birlikte E. coli Nissle 1917, VSL#3 karışım preparatı ve Saccharomyces boulardii'nin en etkili mikroorganizmalar olduğu sonucuna varılmıştır<sup>6,7,13,16,18,19,34,40,42,43,67-75</sup>.

Bağırsak florasının manipülasyonu enflamatuar bağırsak hastalıklarının önlenme ve tedavisinde ilginç bir yaklaşım haline gelmiştir. Deneysel kolit modellerinde farklı probiyotik suşlar ve bunların kombine kullanımı ile farklı sonuçlar alınmıştır. Sitokin eksikliği olan transgenik hayvanlarda yapılan çalışmalar enflamatuar bağırsak hastalıklarının oluşumunda bakterilerin önemini ortaya koymuştur. Dekstran sodyum sulfat ile kolit oluşturulmuş farelere E. coli Nissle 1917 verildiğinde proenflamatuar sitokinlerin (interferon- $\gamma$  ve IL-6) azaldığı gösterilmiştir. Kronik kolit modelinde histolojik skorda da düzelme olmuştur. Sıçanlarda oluşturulan dekstran sodyum sulfat kolit modelinde Laktobasil ve Bifidobakteri suşları da kolit semptom ve bulgularını hafifletmiştir. Benzer sonuçlar Clostridium butyricum ile de alınmıştır<sup>76,77</sup>.

Subkutan probiyotik uygulaması ve probiyotik bakteri izole DNA'sı verilerek de kolit üzerinde etki sağlanmıştır. IL-10 knockout fare modelinde L. salivarius subkutan verildiğinde kolit semptom ve bulguları hafiflemiş, proinflatuvar sitokinler azalmış ve transforming growth faktör beta (TGF- $\beta$ ) miktarı artmıştır<sup>78</sup>.

**Ülseratif kolit:** Birçok çalışma ülseratif kolitte probiyotiklerin remisyonun devamlılığını sağlamada etkili olduğunu göstermektedir. Sağlıklı bireylerin dışkı süspansiyonları lavman yolu ile ülseratif kolitli hastalara verildiğinde semptomlar hafifletilebilmiş, remisyon ve bunun devamlılığı sağlanabilmiştir<sup>7,34,40,79,80</sup>.

Plasebo kontrollü çalışmalarda probiyotik kullananlarda rölaps sıklığının önemli oranda azaldığı saptanmıştır. Remisyonun sağlanması ile birlikte NF- $\kappa$ B, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  azalmakta, IL-10 artmaktadır<sup>7,34,40,79,80</sup>.

**Poşit:** Ülseratif kolitte total proktokolektomiden sonra ileum anüse ağızlaştırılmaktadır. Bu bölgenin iltihabı (poşit) sık karşılaşılan bir komplikasyondur. Patogenezini tam olarak anlayamamıştır. Mukozal iskemi, staz, bakteriyel disbiyozis ve immünolojik faktörler üzerinde durulmaktadır. Bugüne kadar poşit antibiyotik ile tedavi edilmekte idi. Antibiyotikle sağlanan remisyonun devamlılığında ve ameliyat sonrası poşit gelişimini önlemedeki probiyotiklerin etkinliği poşit patogenezinde bakteriyel disbiyozisin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Probiyotik karışımı olan VSL#3, poşit tedavi ve önlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Proenflamatuar sitokinler azalmakta, IL-10 artmaktadır. L. rhamnosus GG ile alınan sonuçlar çelişkilidir. Laktobasil ve Bifidobakteri kombinasyonundan alınan yanıt da doyurucu olamamıştır<sup>7,34,40</sup>.

Poşitte önce antibiyotik kullanılması, daha sonra sadece VSL#3 ile remisyon halinin devamlılığının sağlanması önerilmektedir<sup>34</sup>.

**Crohn hastalığı:** Crohn hastalığı olan bireylerin bağırsaklarındaki bakteri dağılımı normal bireylerinkinden çok farklıdır. Bu nedenle, probiyotik kullanılarak floranın normal bireylerinkine yaklaştırılması düşünülmüşse de alınan sonuçlarla kesin bir yargıya varılması mümkün olamamıştır. Saccharomyces boulardii ve antibiyotik tedavisi sonrası VSL#3 kullanılarak bazı vakalarda remisyonun devamlılığı sağlanabilmiştir. L. rhamnosus GG ile başarılı sonuçlar alınamamıştır<sup>14,34,40</sup>.

### “İrritable” Bağırsak Sendromu

Karın ağrısı, gaz distansiyonu, gurultu ve ishal “irritable” bağırsak sendromunun başlıca semptom ve bulgularıdır. Karın ağrısı ve gurultu kontrol altına alınması en zor olanlardır ve bireyin sosyal yaşantısı üzerinde önemli etkileri vardır. Bağırsak bakterileri kendileri gaz üretebildikleri gibi üretilen gazı tüketebilme özelliğine de sahiptir. Probiyotiklerin teorik olarak florayı düzenleyip gaz oluşumunu azaltıcı etkileri vardır. L. plantarum ile “irritable” bağırsak sendromuna bağlı ağrı ve gaz azaltılabilmektedir. Benzer şekilde VSL#3 probiyotik karışımı da semptomların

kontrol alınmasında başarı sağlamıştır. Bütün bu sonuçlar "irritable" bağırsak sendromu tedavisinde probiyotiklerin yeri olabileceğine işaret etmekle birlikte daha geniş çaplı araştırmaların sonuçları beklenmelidir<sup>15,18,72,81-84</sup>.

### **Büyük Cerrahi Girişim Uygulanmış ve Durumu Kritik Hastalarda**

Önemli cerrahi girişim uygulanmış ve yoğun bakımda tutulan hastalarda komplikasyon oranı yüksektir. Bunlar arasında enfeksiyonlar önemli bir yer tutmaktadır. Bu komplikasyonların kontrol altına alınmasında uygun beslenme desteği yanısıra erken dönemde başlatılan probiyotik tedavisinin proflaktik antibiyotik kullanımına göre yararlı ve etkin bir seçenek olduğu bildirilmiştir<sup>13,16,34,85-87</sup>. Bir çalışmada lif ve *Lactobacillus plantarum* 299 içeren bir enteral formülle beslenenlerde normal enteral ürün alanlara göre bakteriyal enfeksiyon oranı düşük bulunmuştur. Karaciğer, mide ve pankreas ameliyatlarından sonra enfeksiyon sıklığı sadece parenteral veya enteral beslenen grupta %34, *L. plantarum* verilen grupta %4 olarak bulunmuştur. Mide ve pankreas ameliyatı uygulananlarda yararı en fazla olmuştur<sup>88</sup>.

Probiyotikler bağırsaklardaki immün sistemi güçlendirmektedir. Böylece bağırsakların patojen mikroorganizmalara karşı engel oluşturucu etkisi güçlenmekte ve bağırsaklar aracılığı ile oluşabilecek sepsislerin önüne geçilmektedir.

### ***Clostridium difficile'e Bağlı İshal***

*Clostridium difficile* spor oluşturan gram negatif bir basildir; A ve B olmak üzere iki tip toksin oluşturur. Genelde antibiyotik kullananlarda görülür. Hafif, kendi kendini sınırlayan ishalden kramplar, hematokezya, bağırsaklarda psödomembran oluşumu ve perforasyon ile karakterize ciddi hastalığa kadar değişen bir tablo yaratabilir. Vankomisin ve metranidazol gibi antibiyotiklerle iyi sonuçlar alınsa da tekrarlama şansı yüksektir ve tekrarlar tedaviye dirençlidir<sup>10,89</sup>.

### ***Seyahat Edenlerin İshali***

Hijyen standartları düşük ülkelere seyahat edenlerde ishal görülebilmektedir. Proflaktik antibiyotik kullanımı önlemede yararlı olsa da pahalıdır ve direnç gelişme olasılığı artmaktadır. Probiyotiklerin seyahat edenlerin ishallerini önleyebileceği yönünde veriler vardır, sonuçlar kesin bir yargıya varılmasında yetersizdir. Etkinlik, kullanılan probiyotik suş, seyahat

edilen bölge ve ishalden sorumlu ajana göre değişim göstermektedir. Daha geniş çalışmalar ile güvenilir sonuçlar alınana kadar en geçerli yöntem seyahatler sırasında hijyen kurallarına uyulmasıdır<sup>10,89</sup>.

### **Laktöz İntoleransı**

Laktözün sindirimi ile sorunu olanlarda süt içildikten sonra gaz distansiyonu, karında gurultu ve ishal görülmektedir. Yoğurttaki bulunan suşlar gibi bazı mikroorganizmalar laktaz enzimi içerdiklerinden laktöz kalın bağırsaklara ulaşmadan parçalamakta ve semptom ve bulguların ortaya çıkışını önlemektedir.

Dünya nüfusunun büyük çoğunluğunda laktöz intoleransı vardır. Erişkin popülasyonda laktöz intoleransı sıklığı Kuzey Avrupa ve Amerika'da %5-15 Afrika, Asya ve Güney Amerika ülkelerinde %50-100 arasında değişmektedir. Böyle bireyler sütü diyetlerinden çıkarmakla önemli bir kalsiyum kaynağından yoksun kalırlar. Primer ve belirli bir yaştan sonra ortaya çıkan erişkin tipleri vardır. Doğumda yüksek olan laktaz aktivitesi çocukluk ve adolesan dönemlerinde azalmaya başlar. Sekonder şekilleri intestinal mukozanın zedelenmesi (ishal) ve yüzeyin azalması (rezeksiyon) sonucu ortaya çıkar. Laktöz sindirimi ile sorunu olan bireyler yoğurdu tolere edebilmektedir. Nedeni yoğurttaki bulunan bakterilerde beta-galaktosidaz aktivitesi olmasıdır. Yoğurttaki bulunan *S. thermophilus* ve *Lactobacillus delbrueckii* subsp *bulgaricus*'ta laktöz sindirimini düzeltten beta-galaktosidaz (laktaz) enzimi vardır. Ayrıca fermente süt ürünleri süte göre daha koyu olduğundan gastrointestinal sistemden geçiş zamanı daha uzundur; bu da daha iyi sindirilmesine olanak verir<sup>5-7,18,19,44</sup>.

### **Kabızlık**

Kabızlık yakınması olan bireylerin fekal florasında Bifidobakteriler, Bacteroides ve Clostridia'lar azalmıştır. Bu nedenle, probiyotiklerin florayı dengeliyerek kabızlıkta yararlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak değişik çalışmaların sonuçları bu görüşe destek verememektedir. Kabızlığın nedeni: fiziksel aktivite, düşük lifli diyet, yeterli sıvı alınmaması ve bazı ilaçların kullanımı gibi farklı olabilir. Floradaki değişiklik neden değil, sonuç olabileceğinden probiyotiklerle flora dengesi sağlanmasının yararı olmayabilir<sup>6,65</sup>.

### ***Helicobacter pylori* Enfeksiyonu**

*H. pylori* gastrit, peptik ülser ve mide kanserinden sorumlu tutulan bir gram negatif mikroorganizmadır. Probiyotikler mide mukozasından *H. pylori* eradikasyonunda kullanılmaya başlanmıştır. Bazı Laktobasil suşları in vitro ortamlarda *H. pylori* çoğalmasını inhibe etmektedir. Probiyotik mikroorganizmalar ile böyle bir sonuç alınamamıştır. Diğer bazı çalışmalarda klasik üçlü tedavi yanısıra probiyotik verildiğinde etki saptanamamıştır<sup>10,13,15,90-95</sup>. Bir başka çalışmada ise klasik üçlü tedavi yanında yoğurt verildiğinde eradikasyon oranı daha yüksek olmuştur (%78'e karşılık %91)<sup>96</sup>. Ancak bu sonucun daha geniş çalışmalarda doğrulanması gerekmektedir.

### ***Akut Pankreatit***

Akut nekrotizan pankreatitlerde nekrotik bölgelerin enfeksiyonu önemli bir klinik sorundur. Bir çalışmada *L. plantarum* 299 verilen grupta enfeksiyon oranı düşük kalmış ve vakaların hastanede kalma süreleri kısalmıştır<sup>7,90</sup>.

### ***Ürogenital Sistem Sağlığı***

Bağırsaklarda olduğu gibi vajinanın da bir florası vardır. Baskın durumda olan Laktobasiller ortam pH'sını düşük tutarak zararlı mikroorganizmaların çoğalmalarına izin vermez. Kadınlarda yakın anatomik komşuluk nedeni ile zararlı mikroorganizmalar asendan yolla ürogenital sisteme kolayca ulaşabilmektedir. Ayrıca kullanılan ilaçlar (antibiyotikler, doğum kontrol hapları) vajen florasında dengeyi bozup, patojen mikroorganizmaların çoğalmasına uygun bir ortam yaratabilmektedir. Probiyotik desteği ile flora dengesi kurulup vajinozis, mantar enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonları kontrol altına alınabilir<sup>13,19,29,97-101</sup>.

Birçok kadın vajinal mantar enfeksiyonlarının kontrolü için ya yoğurt yemekte ya da vajene yoğurt uygulamaktadır. Oral veya vajinal yolla Laktobasil uygulamalarının bakteriyel vajinosisi kontrol altına alabileceği yolunda veriler vardır. Bakteriyel vajinozis gebelik ile ilgili sorunlar ve pelvik enflamatuvar hastalık gibi hastalıklara yol açma riski taşımaktadır<sup>97</sup>.

Üriner sistemin kendi florası vardır ve bu floranın dengesinin bozulması üriner enfeksiyonların ortaya çıkmasına neden olur. Özellikle H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretebilen mikroorganizmalar üriner sistem enfeksiyon riskini azaltmada etkindir<sup>13,19,29,97-101</sup>.

### ***İmmünite***

Probiyotikler gastrointestinal sistemdeki immün sistemi güçlendirdiği gibi sistemik immün yanıt üzerinde de etkilidir<sup>12,24</sup>. Bunun en güzel örneği aşılara olan immün yanıtta güçlenmedir. Tifo aşısı ile birlikte *Lactobacillus* GG verilen grupta aşı yanıtı daha iyi olmuştur. Finlandiya'da rotavirus aşısına yanıt konusunda benzer sonuçlar alınmıştır<sup>18,102</sup>. Probiyotik kullanımı ile oral polio aşısına olan antikor yanıtı da artmaktadır<sup>103</sup>.

Kistik fibrozisli hastalara probiyotik uygulaması solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını azaltmıştır<sup>104</sup>.

Bağırsaklar vücuttaki en büyük immün organdır. Bağırsak bakterileri bağırsaklardaki bu immün sistem hücreleri ile devamlı etkileşim halindedir. Bu etkileşim immün sistemin gelişimi için önemlidir. Bakterisiz ortamda yetiştirilen deney hayvanlarının bağırsak lenfoid dokusunun gelişmemesi bakterilerin immün sistem gelişimindeki önemli rolünü ortaya koymaktadır. Peyer plakları daha küçük ve az sayıda olup, dolaşımdaki immünglobulin konsantrasyonları da düşük olmaktadır. Allerjik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi, aşılara yanıtın iyi olması dikkate alındığında immün sistemin uygun gelişimi önemlidir<sup>3,6,7,13,18,19,26,33,44,65,90,105-109</sup>.

Probiyotikler hücresele, humoral ve nonspesifik immüniteyi etkileyebilmektedir. Özellikle yaşlılarda natural killer hücre aktivitesi ve spesifik olmayan konakçı defans mekanizmalarını güçlendirmektedir. Hayvan deneylerinde yaşla birlikte azalan sitokin yanıtının probiyotiklerle artırılabilirliği gösterilmiştir. Saptanmış immün düzenleyici etkileri arasında müküs yapımının uyarılması, Laktobasiller'den gelen sinyaller ile makrofajların aktive olması, salgısal IgA yapımı ve nötrofillerin aktivasyonu, enflamatuvar sitokinlerin salınımının inhibisyonu, periferik immünoglobülinlerin stimülasyonu sayılabilir<sup>3,6,7,13,18,19,26,33,44,65,90,105-109</sup>.

Probiyotikler immünite üzerinde yukarıda sıralanan değişiklikleri yaparken vücuda zarar verebilecek immün mekanizmaları harekete geçirmemektedir.

### ***Allerji***

Batı toplumlarında allerjik hastalıklar giderek artmaktadır. Bu hızlı artış tek başına genetik faktörler ile açıklanamamaktadır. Sıkı hijyenik



uygulamalar, küçülmüş aile yapısı, oldukça steril besinlerin tüketilmesi ve daha iyi sağlık hizmetlerinin sunulması dolayısı küçük yaşlarda mikroorganizmalar ile daha az karşılaşılmasının allerjik hastalıkları artırdığı düşünülmektedir. Atopik bünyeli çocukların bağırsaklarında atopik olmayanlara göre daha fazla Clostridia daha az Bifidobakteri bulunduğu gösterilmiştir. Allerjik bünyeli çocuklara standart allerji tedavisi yanısıra Lactobacillus rhamnosus GG ve Bifidobacterium lactis Bb-12 içeren mama verildiğinde allerjik semptom ve bulgular daha çabuk kontrol altına alınabilmektedir. Probiyotikler sadece tedavide değil allerjik semptom ve bulguların önlenmesinde de yararlıdır<sup>5,6,10,13,18,24,29,54,110-119</sup>. Gebelere ve yenidoğan bebeklerine L. rhamnosus GG verildiğinde plasebo verilenlere göre atopik egzemada %50 oranında azalma olmuştur<sup>120</sup>. Ladinova-Zadnikova ve arkadaşları enteropatojenik olmayan E. coli ile allerjik hastalıkların sıklığının azaltılabileceğini bildirmişlerdir<sup>121</sup>.

### **Kolorektal Kanser**

Kolorektal kanser gelişiminde diyetin rolü vardır. Et ve hayvansal yağdan zengin, liften fakir diyet kolon florasının dağılımını değiştirir Clostridium ve Bacteroides suşları artarken Bifidobacterium suşları azalmaktadır. Tümör gelişiminde flora ve immün sistemin rolü olduğundan teorik olarak tümörlerin gelişimini önlemede de kullanılabileceği düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde kolon kanseri gelişiminde rolü olan enzim ve mutajenlerin azaltılmasında probiyotiklerin rolü ortaya konulmuştur. Beta-glukuronidaz, beta-glukozidaz ve nitroredüktaz gibi enzimlerin aktivitesi artar. Bu enzimler diyet bileşenlerinden mutajenler, karsinojenler ve tümör promotörleri ortaya çıkarır. Çeşitli probiyotikler ile bu enzimlerin aktivitesinin azaltılmasının hayvanlarda tümör sıklığını azalttığı gösterilmiştir.

Çeşitli hayvan deneyleri bazı Laktobasil suşlarının kullanımı ile transplante veya kimyasal olarak oluşturulmuş tümörün yerleşmesi, büyümesi ve metastazının etkilenebileceğini düşündürmektedir<sup>5-7,9,13,16,18,19,29,44,90</sup>. İnsanlarda probiyotiklerin prokarsinojenlerin aktif karsinojenler haline dönüşünü engelleyerek, mutajenik bileşikleri bağlayarak ya da inaktive ederek, antimutajenik maddeler salgılayarak, prokarsinojen bakterilerin çoğalmasını baskılayarak, mutajenlerin bağırsaklardan absorpsiyonunu azaltarak ve immün sistemi

güçlendirerek kolorektal kanser gelişimini önlediği bildirilmektedir<sup>122</sup>. Toplumsal düzeyde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda fermente süt ürünü tüketimi ile kolon ve meme kanseri gelişme sıklığı arasında ters bir ilişki saptanmıştır<sup>123</sup>.

### **Mesane Kanseri**

Yüzeysel mesane kanseri dünyada dokuzuncu sıklıkta görülen ve rekürrens riski yüksek kanserdir. L. casei Shirota ile mesane kanseri rekürrensleri azaltılabilir<sup>19,101</sup>.

### **Serum Kolesterol Düzeylerinin Düşürülmesi**

Yoğurt tüketimi ile serum kolesterol düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Ancak bu sonucun alınabilmesi için günde 2 litre yoğurt tüketilmelidir<sup>124</sup>. Hayvan deneylerinde alınan sonuçlar başarılı olmasına karşın insanlarda yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar doğurmaktadır. Deney planlamasındaki farklılıklar, çalışılan toplumların farklı olması, farklı fermente ürün ve probiyotik suşların kullanılması bu farklı sonuçlardan sorumludur. Probiyotiklerin hangi mekanizma ile serum kolesterol düzeylerini düşürdüğü henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Düşünülen olası mekanizmalar arasında kolesterolün bakteri hücresi tarafından asimilasyonu, bakteriyel asit hidrolazlar ile safra asitlerinin dekonjugasyonu (kolesterol reabsorpsiyonunu azaltır, dekonjuge safra asitleri ile birlikte kolesterol itrahını artırır, kompanse edici bir mekanizma olarak da LDL-düşük dansiteli lipoprotein- reseptör yoluyla karaciğere kolesterol alınmasını artırır), kolesterolün bakteri duvarına bağlanması, hepatik kolesterol sentezinin inhibisyonu veya kolesterolün plazmadan karaciğere doğru yön değiştirmesi (karbohidratların fermentasyonu sonucu ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri aracılığı ile) vardır<sup>5,7,18,19,33,125</sup>.

Hiperkolesterolemik farelere yedi gün süreyle düşük dozda L. reuteri verildiğinde kolesterol ve trigliserid düzeylerinde sırasıyla %38 ve %40'luk düşüşler sağlanırken, (yüksek dansiteli lipoprotein-kolesterol) HDL/LDL oranı %20 artmıştır<sup>126</sup>. Hiperlipidemik hastalara üç ay süreyle L. sporogenes verildiğinde serum kolesterol düzeyleri %32, LDL düzeyleri %35 oranında azalmıştır<sup>127</sup>. Şişman bireylere sekiz hafta süreyle S. thermophilus ve E. faecium içeren yoğurt verildiğinde (450 ml/gün) LDL'de %8.4'lük bir azalma sağlanmıştır<sup>128</sup>.

### Hipertansiyon

Başlangıç aşamadaki çalışmaların sonuçlarına göre probiyotikler kan basıncının kontrolünde yararlı olabilir. Probiyotik bakterilerin karbohidratları fermente etmesi ile açığa çıkan maddelerin kan basıncını düşürdüğü düşünülmektedir<sup>5,129,130</sup>. Sekiz hafta süreyle *L. helveticus* ve *S. boulardii* tüketen yaşlı popülasyonun sistolik kan basıncında 14.1 diastolik kan basıncında 6.9 mmHg'lik düşüşler elde edilmiştir<sup>131</sup>.

### Diğer Olası Kullanım Alanları

Juvenil romatoid artrit<sup>132</sup>, hepatik ensefalopati<sup>133-137</sup>, graft-versus-host hastalığının önlenmesi<sup>138</sup>, diş çürüklerinin önlenmesi<sup>139-142</sup>, çölyak hastalığı da<sup>143</sup> diğer kullanım alanlarıdır. Bağırsaklardan sıvı-elektrolit transportunu düzenleyici<sup>144</sup> ve trofik etkisi<sup>145</sup> vardır. Steatohepatitin önlenmesinde<sup>146</sup> ve major depresyon tedavisinde adjuvan olarak yararlıdır.

### Doz

Önerilen günlük doz bir milyar ile on milyar "colony forming unit" (cfu) dir. Akut ishal ve antibiyotik ilişkili ishal gibi durumlarda ne süreyle probiyotik kullanmak gerektiği konusu açıklığa kavuşmamıştır. Genellikle bir-iki hafta süreyle her gün alınması önerilmektedir. Bazı bireyler de koruyucu amaçlı olarak her gün probiyotik almaktadır<sup>148</sup>.

Probiyotik preparatları içindeki mikroorganizmalar canlılıklarını koruyacak şekilde saklanmalıdır. Sıcak, nem ve hava ile temas mikroorganizmaların canlılıklarını kaybetmelerine neden olmaktadır<sup>148</sup>.

### Güvenirlilik

Teorik olarak immünitesi iyice bozulmuş kişilerde enfeksiyona neden olma riski bulunsa da normalde bağırsaklarımızda bulundurduğumuz probiyotik mikroorganizmaların kullanımının güvenilir olduğu düşünülmektedir. Kullanılan preparatın içindeki mikroorganizmaların güvenirliliği kanıtlanmış, bilinen suşlar olup olmadığı dikkatlice gözden geçirilmelidir<sup>12</sup>.

Olası yan etkileri arasında sistemik enfeksiyonlar, metabolizma değişikliği ve gen transferi vardır<sup>5,10,14,19,24,29</sup>. Kısa bağırsak sendromu nedeni ile *Lactobacillus rhamnosus* GG desteği verilen çocuklardan ikisinde septisemi görülmüştür<sup>149</sup>.

İmmünitesi bozulmuş, santral kateteri bulunan hastalar ve prematürelde probiyotikler dikkatli kullanılmalıdır.

### Gelecekte Beklentiler

Raf ömürleri daha uzun, güvenirliliği daha yüksek, taşıma ve depolama sırasında soğutma gerektirmeyen, canlı olmayan probiyotikler konusunda çalışmalar devam etmektedir. Laktoz intoleransı vakalarında ve rotavirus ishallerinde böylesi probiyotiklerin etkili olabileceğini gösteren sonuçlar alınmıştır<sup>6,24,33</sup>.

Günümüzde probiyotikler gastrointestinal sistemde bulunan bakterileri dengede tutmak amacı ile kullanılmaktadır. Oysa, vücudun diğer boşluklarında da flora vardır ve probiyotik uygulamalar için yeni hedefler buraları olabilir. Örneğin, ağız boşluğunda karmaşık bir flora vardır. Ağız florasındaki dengenin bozulması diş çürükleri ve periodontal hastalıklara yol açmaktadır. Yoğurt tüketimi ile diş çürüklerine neden olan *Streptococcus mutans*'ın kontrol altına alınabileceği gösterilmiştir<sup>6,24,33</sup>.

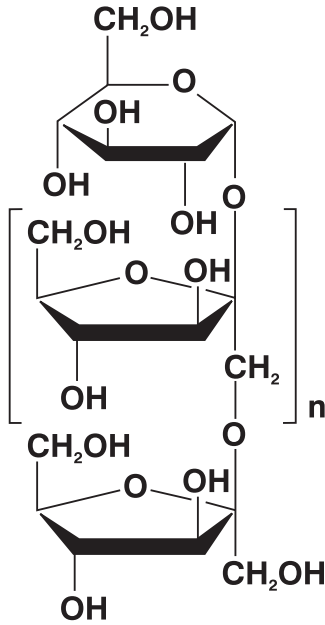
### Prebiyotikler

Vücudumuz için yararlı olan mikroorganizmaların beslenmesi için prebiyotikler gereklidir. Bağırsaklarda bulunan floranın desteklenmesi için probiyotik almak ve prebiyotik tüketerek bağırsaklarda varolan yararlı bakterilerin çoğalmasını sağlamak üzere genellikle iki yol vardır. Prebiyotikler vücudumuza yararlı bir veya daha fazla türden mikroorganizmanın çoğalma ve/veya aktivitesini seçici olarak arttıran ve sindirilmeyen besin bileşenleridir. Böylece sağlıklı olma halinin devamlılığı için "bağırsak bakterilerinin manipülasyonu" yaklaşımı ortaya çıkmış ve diyetle bağırsak florasının manüplasyonu bu gün için beslenme biliminin en popüler uğraşı alanlarından biri haline gelmiştir<sup>8,150-158</sup>. Bir besin bileşeninin prebiyotik özellik taşıyabilmesi için aşağıdaki özelliklerinin olması beklenir<sup>8,152,156</sup>:

- Sindirime dirençli olmalı,
- Kolon mikroflora bakterileri tarafından hidrolize edilmeli,
- Bir veya kısıtlı sayıda olmak üzere daha çok bakterinin çoğalmasını stimüle etmeli,
- Konakçının sağlığı üzerinde olumlu etkileri olmalı.

Probiyotik kavramının ortaya çıkışında Bulgar köylülerinin uzun yaşamlarının fermente süt ürünleri tüketimine bağlanması nasıl rol oynamışsa, prebiyotik kavramının ortaya çıkışında da yaşam süresinin uzun olduğu bazı toplumlarda diyetle alınan kısa zincirli frukto-oligosakkaritlerin tüketiminin yüksek olduğunun bulunması rol oynamıştır<sup>152, 154</sup>.

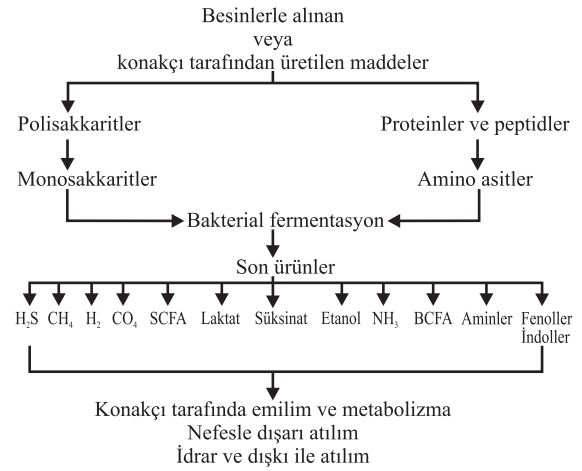
Tip, dizi ve içerdikleri monosakkaritleri farklı (glukoz, fruktoz, ksiloz ve galaktoz) prebiyotikler vardır. İnülin ve oligofruktoz en yaygın olarak kullanılır (Şekil 4). Hindiba (*Cichorium intybus*) ve enginar prebiyotikten zengindir. Hindibada %15-20 inülin ve %5-10 oligofruktoz bulunmaktadır<sup>158</sup>. Besinlerin çoğunda bulunan inülin hindiba kaynaklıdır ya da sukrozdan sentez edilmektedir. Oligofruktoz ise inülinin kısmen hidrolize edilmiş şeklidir. Buğday, arpa, çavdar, soğan, sarmısak, muz, kuşkonmaz ve pırasa da diğer prebiyotik kaynaklarıdır<sup>8,152,156,158</sup>.



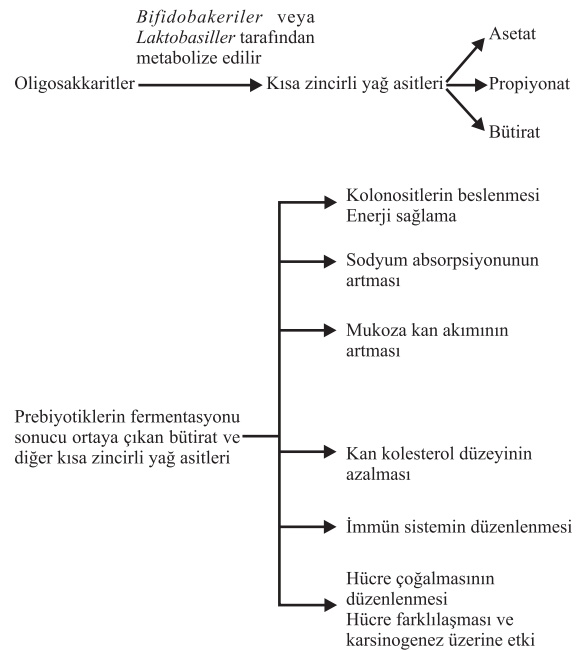
Şekil 4. Bir prebiyotik prototipi olan inülinin kimyasal yapısı.

Kolona değişikliğe uğramadan ulaşan prebiyotikler, bakteriler tarafından hidrolize edilir. Hidroliz işlemi özellikle bifidobakteriler tarafından gerçekleştirilir ve bu işlem için beta-fruktofuranozidaz enzimine gereksinim vardır. Fermentasyon işlemi sonunda kısa zincirli yağ asitleri, organik asitler ve kısa zincirli karboksil asitler ortaya çıkar (Şekil 5).

Kısa zincirli yağ asitlerinin sağlığımız açısından çeşitli yararlı etkileri vardır. Bağırsak pH'sını düşürür, bu ortamda mineral, özellikle de kalsiyum emilimi daha iyi olur. Asit ortamda yararlı mikroorganizmalar çoğalabilirken, patojen mikroorganizmalar çoğalamaz. Kısa zincirli yağ asitleri bağırsak epitel hücreleri için de enerji kaynağıdır<sup>8,150-158</sup> (Şekil 6).



Şekil 5. İnsan kolon florası tarafından fermentasyon. H<sub>2</sub>S: hidrojen sülfür, CH<sub>4</sub>: karbon tetraklorür, H<sub>2</sub>: hidrojen, CO<sub>2</sub>: karbon dioksit, SCFA: kısa zincirli yağ asitleri, NH<sub>3</sub>: amonyak, BCFA: dallı-zincirli yağ asitleri.



Şekil 6. Oligosakaritlerin bağırsak bakterileri tarafından fermentasyonu sonucu ortaya çıkan kısa zincirli yağ asitleri ve bunların sağlığımız üzerindeki olumlu etkileri.

Kısa zincirli yağ asitlerinin her birinin (propionat, asetat ve bütirat) ayrı işlevleri vardır (Şekil 6). Propiyonik asit, hepatik yağ asidi sentezini inhibe ederek serum LDL düzeylerini düşürür. Asetat kuvvetli bir asit olduğundan bağırsak pH'sını düşürür. Bütirat ise kolon hücrelerinin yakıtıdır, kanserli hücrelerin çoğalmasını baskılayarak kolon karsinogenezini etkiler<sup>8,150-158</sup>.

Bu fermentasyon ürünlerinin gaz, karında gurultu ve kramp gibi yan etkileri de görülebilir<sup>158</sup>.

İnülin ve oligofruktozun lif etkisi de vardır. Kolonda sıvı hacmini artırır, dışkı kütle ve ağırlığında artış olur. Her bir gram oligofruktoz, dışkı ağırlığında 1.3 gr, her bir gr inülin ise 2 gr ağırlık artışına neden olmaktadır. Kolon kanseri gelişme riski ile dışkı ağırlığı arasında ters bir ilişki olduğundan bu etki yararlı sonuçları olan bir etkidir<sup>158</sup>.

#### **Prebiyotiklerin Kimyasal Yapısı**

Oligosakkaritler 2-20 sakkarit uzunluğunda şekerlerdir (Şekil 4). Bitki ve sebzelerde doğal olarak bulunan oligosakkaritler dışında bazıları polisakkarit hidrolizi veya enzimatik reaksiyon sonucu elde edilir<sup>152</sup>. Prebiyotik özellik taşıyan bileşikler arasında:

- inülin
- laktuloz
- frukto-oligosakkaritler
- galakto-oligosakkaritler
- soya oligosakkaritleri
- laktosukroz
- izomalto-oligosakkaritler
- gluko-oligosakkaritler
- ksilo-oligosakkaritler
- platinoz
- gentio-oligosakkaritler sayılabilir<sup>152</sup>.

Anne sütünde 130'dan fazla çeşitte oligosakkarit bulunmaktadır. Kolostrumdaki oligosakkarit konsantrasyonu 15-23 gr/L, geçiş sürü ve matür süte ise 8-12 gr/L'dir<sup>153</sup>. Anne sütü oligosakkaritlerinin %75-85'i nötral, %15-25'i asidik oligosakkaritlerdir<sup>155</sup>.

#### **Prebiyotiklerin Sağlığımız Üzerindeki Olumlu Etkileri**

Prebiyotiklerin yararlı etkileri arasında; patojen bakteri çoğalmasını inhibe etmesi, laksatif etki yapması, ishal gelişme riskini ve kolon kanser gelişme riskini azaltması, mineral

absorpsiyonunu artırması, serum trigliserid düzeylerini, hayvan deneylerinde postprandial glukoz ve insülin düzeylerini düşürmesi sayılabilir<sup>8,150-158</sup>.

Prebiyotiklerin kolon mikroflorası, immün fonksiyonlar, mineral biyoyararlanımı, lipid metabolizması üzerinde yararlı ve kolon karsinogenezini önleyici etkileri vardır<sup>8,150-158</sup>.

Oligosakkaritler kendileri hücre yüzey reseptör analogu gibi hareket eder, patojen mikroorganizmaları kendisine bağlayıp dışkı ile atılmasını sağlar<sup>153</sup>.

#### **Mineral Biyoyararlanımı Üzerine Etkileri**

Deney hayvanlarından elde olunan sonuçlar inülin, oligofruktoz, gluko-oligosakkarit ve galakto-oligosakkaritlerin özellikle kalsiyum ve magnezyum emilimini arttırdığına işaret etmektedir. Büyük olasılıkla demir ve çinko emilimini artırıcı etkileri de vardır. Oligofruktoz alımı ile birlikte femur ve tibiada kemik dansitesi artmaktadır. Bu sonuçların insanlar için genellenmesinde dikkatli olunmalıdır. İnanlarda prebiyotiklerin kalsiyum emilimindeki yararlı etkisi gösterilmiştir. Ancak demir, magnezyum ve çinko emilimi üzerindeki etkileri konusunda kuvvetli deliller yoktur. İnanlarda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmasında farklı türden, farklı dozda ve farklı sürelerde prebiyotik kullanımı ve farklı miktarlarda kalsiyum tüketiminin rolü vardır<sup>8,150,152</sup>.

Prebiyotiklerin kalsiyum emilimini ne şekilde arttığı konusunda değişik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Fermentasyon sonunda ortaya çıkan asidik maddeler kolonda pH'yı düşürüp, kalsiyumun çözünürlük ve emilimini arttırmaktadır. Bitkisel besinlerde bulunan fitatlar kalsiyumu bağlamaktadır. Fitatların fermentasyonu ile daha fazla kalsiyum serbest hale geçmektedir. Kısa zincirli yağ asitlerinin bulundurduğu proton lümene verilerek kalsiyumun emilimi sağlanmaktadır<sup>8,150,152</sup>.

#### **Kolon Kanseri**

Hayvan deneylerinde oligofruktozun kolon kanserini önlediği ve baskılayabildiği gösterilmiştir. Bütirat kolon kanser hücrelerini baskılar ve bu hücrelerin apoptozunu artırır. Prekanseroz lezyonlar olan kript aberrasyonlarını inhibe eder. Hayvan deneyi sonuçları ümit verici sonuçlar vermekte ise de insanlar üzerinde daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır<sup>8,152-158</sup>.



İnce bağırsaklara göre daha yoğun mikroorganizma barındıran kolonda kanser daha sık görülmekte olup bakterilerin rolü olabileceğine işaret etmektedir. Gerçekten de bakteri fermentasyonu sonucu ortaya çıkan bütün ürünler vücut için yararlı değildir. Bunlar arasında karsinogenler ve tümör promotörleri de vardır. Bu nedenle diyet yolu ile bu bakterilerin manipülasyonu önem taşımaktadır. Prebiyotikler kolon kanserini önlemede en az iki yolla etkili olabilirler:<sup>1</sup> Koruyucu özellikte metabolitler üretebilirler. Bunlardan en önemlisi kolon hücreleri için yakıt olan ve bu hücrelerin apoptozunu düzenleyen bütirattır. Prebiyotikler yolu ile bağırsakta üretilen bütiratin artırılması yoluna gidilebilir.<sup>2</sup> Kolondaki metabolizmayı protein ve lipid ağırlıklı olmaktan çıkarılabilir. Bu da proteolizden sakkarolize doğru değişimle olasıdır. Prebiyotikler, prekanserojen maddeleri kanserojen maddeler haline dönüştüren enzimleri (azoredüktazlar, nitroredüktazlar ve  $\beta$ -glukuronidaz gibi) içeren bakterileri baskılayan laktobasillerin çoğalmasını hızlandırarak dolaylı bir etki de yaparlar<sup>152,158</sup>.

İnülün sıçanlarda anormal kript gelişimini inhibe etmiştir. Fruktoligosakkaritler bifidobakterilerin çoğalmasını hızlandırırken genotoksik enzimleri azaltmaktadır. Sindirime dirençli nişasta ise sterol, sekonder safra sitleri ve genotoksik enzimleri azaltmaktadır<sup>152,158</sup>.

### Serum Lipid Düzeyleri

Oligofruktoz ile beslenen sıçanlarda çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) düzeyleri düşük bulunmuştur. Serum lipid düzeylerini düşürücü etkinin hangi mekanizma ile olduğu anlaşılmalıdır. Prebiyotikler insüline bağlı trigliserit sentezi inhibisyonunu düzenliyor olabilir<sup>152,155,158</sup>.

### İmmünolojik Etkileri

Etkileri prebiyotikler üzerinden dolaylı yollardır<sup>152</sup>.

### Gelecekte Beklentiler

Belirli bir mikroorganizmanın çoğalmasını arttıracak (targeted) prebiyotikler üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Bu konudaki gelişmeler optimal sinbiyotik preparatların geliştirilmesini de kolaylaştıracaktır. Bir diğer yaklaşım da prebiyotiklerin molekül ağırlığını biraz arttırarak kolonda daha uzun süre kalmasını sağlamaktır. Patojen bakterilerin bağırsak duvarına tutunmasını engelleyen "antiadeziv" prebiyotikler konusunda çalışmalar devam etmektedir.

### Güvenirlilik ve Doz

İnülün ve oligofruktoz yüzyıllar boyu hiç bir yan etki göstermeksizin bir besin bileşeni olarak kullanılmagelmıştır. Kalorileri de düşüktür<sup>153</sup>. Çocuklarda günlük alınması önerilen en az miktar 5 gr'dır<sup>153,158</sup>.

### Sinbiyotikler

Probiyotik ve prebiyotikleri birlikte bulunduran besin veya destek amaçlı kullanılan ürünlerdir. Probiyotiklerle birlikte yakıtı olan prebiyotikler verildiğinde daha uzun süre canlı kalacakları varsayılmaktadır. Prebiyotik ve probiyotiklerin etkilerinin aynı yönde artırıcı olacağı düşünülmektedir. Halen sinerjistik etkiyi destekleyen bilimsel kanıtlar yoktur. Ancak başlangıç aşamadaki çalışmaların sonucu ümit vericidir<sup>154</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Vanderhoof JA, Young RJ. Pediatric applications of probiotics. Gastroenterol Clin North Am 2005; 34: 451-463.
2. Floch MH, Montrose DC. Use of probiotics in humans: an analysis of the literature. Gastroenterol Clin North Am 2005; 34: 547-570.
3. Isolauri E. The role of probiotics in paediatrics. Curr Pediatr 2004; 14: 104-109.
4. Broussard EK, Surawicz CM. Probiotics and prebiotics in clinical practice. Nutr Clin Care 2004; 7: 104-113.
5. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. J Am Diet Assoc 2001; 101: 229-238.
6. Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. Probiotics: an overview of beneficial effects. Antonie van Leeuwenhoek 2002; 82: 279-289.
7. Hill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. Postgrad Med J 2004; 80: 516-526.
8. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. J Nutr 1995; 125: 1401-1412.
9. Ötleş S, Çağındı Ö, Akççek E. Probiotics and health. Asian Pacific J Cancer Prev 2003; 4: 369-372.
10. Markowitz JE, Bengmark S. Probiotics in health and disease in the pediatric patient. Pediatr Clin North Am 2002; 49: 127-141.
11. Isolauri E, Salminen S, Ouwehand AC. Probiotics. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2004; 18: 299-313.
12. Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. J Pediatr Health Care 2003; 17: 277-283.
13. Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. Clin Microbiol Rev 2003; 16: 658-672.
14. Sanders ME. Probiotics: considerations for human health. Nutr Rev 2003; 61: 91-99.

15. Bengmark S. Bioecologic control of the gastrointestinal tract: the role of flora and supplemented probiotics and synbiotics. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 413-436.
16. Yan F, Polk DB. Commensal bacteria in the gut: learning who our friends are. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20: 565-571.
17. Caicedo RA, Schanler RJ, Li N, Neu J. The developing intestinal ecosystem: implications for the neonate. *Pediatr Res* 2005; 58: 625-628.
18. Gill HS, Guarner F. Probiotics and human health: a clinical perspective. *Postgrad Med J* 2004; 80: 516-526.
19. Ouwehand A, Vestergaard S. Health aspects of probiotics. *Drugs* 2003; 6: 573-580.
20. Guarner F, Malagelada J-R. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003; 360: 512-519.
21. Tannock GW. Can the gut microflora of infants be modified by giving probiotics to mothers? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 244-246.
22. Magne F, Suau A, Pochart P, Desjeux J-F. Fecal microbial community in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 386-392.
23. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 2005; 115: 5-9.
24. Vanderhoof JA, Young RJ. Current and potential uses of probiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93 (Suppl 3): S33-S37.
25. Isolauri E. Dietary modification of atopic disease: use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Reports* 2004; 4: 270-275.
26. Hart AL, Lammers K, Brigidi P, et al. Modulation of human dendritic cell phenotype and function by probiotic bacteria. *Gut* 2004; 53: 1602-1609.
27. O'Sullivan GC, Kelly P, O'Halloran S. Probiotics: an emerging therapy. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 3-10.
28. Guarner F, Perdigon G, Corthier G, Salminen S, Koletzko B, Morelli L. Should yoghurt cultures be considered probiotic? *Br J Nutr* 2005; 93: 783-786.
29. Senok AC, Ismael AY, Botta GA. Probiotics: facts and myths. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 958-966.
30. Doron S, Snyderman DR, Gorbach SL. *Lactobacillus GG*: bacteriology and clinical applications. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 483-498.
31. Gionchetti P, Lammers KM, Rizzello F, Campieri M. VSL#3: an analysis of basic and clinical contributions in probiotic therapeutics. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 499-513.
32. Salminen SJ, Gueimonde M, Isolauri E. Probiotics that modify disease risk. *J Nutr* 2005; 135: 1294-1298.
33. Kaur IP, Chopra K, Saini A. Probiotics: potential pharmaceutical applications. *Eur J Pharma Sci* 2002; 15: 1-9.
34. Meier R, Steuerwald M. Place of probiotics. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 318-325.
35. Petrof EO, Kojima K, Ropeleski MJ, et al. Probiotics inhibit nuclear factor-kappaB and induce heat shock proteins in colonic epithelial cells through proteasome inhibition. *Gastroenterology* 2004; 127: 1474-1487.
36. Schaible UE, Kaufmann SH. A nutritive view on the host-pathogen interplay. *Trends Microbiol* 2005; 13: 373-380.
37. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut* 2005; 54: 317-320.
38. Marteau P, Seksik P, Lepage P, Dore J. Cellular and physiological effects of probiotics and prebiotics. *Mini Rev Med Chem* 2004; 4: 889-896.
39. Vanderhoof JA, Young RJ. Probiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2002; 109: 956-958.
40. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutraceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 1-8.
41. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Use of probiotics in children with acute diarrhea. *Pediatr Drugs* 2005; 7: 111-122.
42. Sullivan A, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Intern Med* 2005; 257: 78-92.
43. Mottet C, Michetti P. Probiotics: wanted dead or alive. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 3-6.
44. Zubillaga M, Weill R, Postaire E, Goldman C, Caro R, Boccio J. Effect of probiotics and functional foods and their use in different diseases. *Nutr Res* 2001; 21: 569-579.
45. Oberhelman RA, Gilman RH, Sheen P, et al. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus GG* to prevent diarrhea in undernourished Peruvian children. *J Pediatr* 1999; 134: 15-20.
46. Health benefits of taking probiotics. We take vitamins and minerals to safeguard our health. Should we also add a daily dose of bacteria? *Harv Womens Health Watch* 2005; 12: 6-7.
47. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I, Perman JA, Yolken RH. Feeding of *Bifidobacterium bifidum* and *Streptococcus thermophilus* to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 1994; 344: 1046-1049.
48. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowicz J, et al. *Lactobacillus GG* in prevention of diarrhea in hospitalized children. *J Pediatr* 2001; 138: 361-365.
49. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, Diaz A, Davidson EJ. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 2625-2634.
50. Van Niel CW, Feudtner C, Garrison MM, Christakis DA. *Lactobacillus* therapy for acute infectious diarrhea in children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2002; 109: 678-684.
51. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, et al. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 2: CD003048.
52. Rosenfeldt V, Michaelsen KF, Jakobsen M, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains on acute diarrhea in a cohort of nonhospitalized children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 417-419.
53. Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, et al. Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 112-115.

54. Kullen MJ, Bettler J. The delivery of probiotics and prebiotics to infants. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 58-74.
55. Benchimol EI, Mack DR. Probiotics in relapsing and chronic diarrhea. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 515-517.
56. Bin-Nun A, Bromiker R, Wilschanski M, et al. Oral probiotics prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 2005; 147: 192-196.
57. Kliegman RM. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 146: 710.
58. Kliegman RM, Willoughby RE. Prevention of necrotizing enterocolitis with probiotics. *Pediatrics* 2005; 115: 171-172.
59. Bell FF. Preventing necrotizing enterocolitis: what works and how safe? *Pediatrics* 2005; 115: 173-174.
60. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol* 2003; 8: 449-459.
61. Lin HC, Su BH, Chen AC, et al. Oral probiotics reduce the incidence and severity of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1-4.
62. Hoyos AB. Reduced incidence of necrotizing enterocolitis associated with enteral administration of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium infantis* to neonates in an intensive care unit. *Int J Infect Dis* 1999; 3: 197-202.
63. Cremonini F, Di Caro S, Santarelli L, et al. Probiotics in antibiotic-associated diarrhoea. *Dig Liver Dis* 2002; 34 (Suppl 2): S78-S80.
64. D'Souza AL, Rajkumar C, Cooke J, Bulpitt CJ. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea: meta-analysis. *Br Med J* 2002; 324: 1361.
65. Hamilton-Miller JM. Probiotics and prebiotics in the elderly. *Postgrad Med J* 2004; 80: 447-451.
66. Arvola T, Laiho K, Torkkeli S, et al. Prophylactic *Lactobacillus GG* reduces antibiotic-associated diarrhea in children with respiratory infections. A randomized study. *Pediatrics* 1999; 104: e64.
67. Erdeve O, Tiras U, Dallar Y, Savaş S. *Saccharomyces boulardii* and antibiotic-associated diarrhoea in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 1508-1509.
68. Jonkers D, Stockbrügger R. Probiotics and inflammatory bowel disease. *J R Soc Med* 2003; 96: 157-171.
69. Mack DR, Lebel S. Role of probiotics in the modulation of intestinal infections and inflammation. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 20: 22-26.
70. Tuohy KM, Probert HM, Smejkal CW, Gibson GR. Using probiotics and prebiotics to improve gut health. *Drug Discov Today* 2003; 8: 692-700.
71. Shanahan F. Probiotics in inflammatory bowel disease-therapeutic rationale and role. *Adv Drug Deliv Rev* 2004; 56: 809-818.
72. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, et al. *Lactobacillus* and *bifidobacterium* in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005; 128: 541-551.
73. Sartor RB. Probiotic therapy of intestinal inflammation and infections. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 21: 44-50.
74. Ghosh S, van Heel D, Playford RJ. Probiotics in inflammatory bowel disease: is it all gut flora modulation? *Gut* 2004; 53: 620-622.
75. Kraus TA, Mayer L. Oral tolerance and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 692-696.
76. Schultz M, Strauch UG, Linde HJ, et al. Preventive effects of *Escherichia coli* strain Nissle 1917 on acute and chronic intestinal inflammation in two different murine models of colitis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 372-378.
77. Osman N, Adawi D, Ahrne S, Jeppsson B, Molin G. Modulation of the effect of dextran sulfate sodium-induced acute colitis by the administration of different probiotic strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 320-327.
78. Sheil B, McCarthy J, O'Mahony L, et al. Is the mucosal route of administration essential for probiotic function? Subcutaneous administration is associated with attenuation of murine colitis and arthritis. *Gut* 2004; 53: 694-700.
79. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-1623.
80. Furrie E, Macfarlane S, Kennedy A, et al. Synbiotic therapy (*Bifidobacterium longum*/Synergy 1) initiates resolution of inflammation in patients with active ulcerative colitis: a randomised controlled pilot trial. *Gut* 2005; 54: 242-249.
81. Niv E, Naftali T, Hallak R, Vaisman N. The efficacy of *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 in the treatment of patients with irritable bowel syndrome – a double blind, placebo-controlled, randomized study. *Clin Nutr* 2005; 24: 925-931.
82. Floch MH. Use of diet and probiotic therapy in the irritable bowel syndrome: analysis of the literature. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (5 Suppl): S243-S246.
83. Verdu EF, Collins SM. Irritable bowel syndrome and probiotics: from rationale to clinical use. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 697-701.
84. Bausserman M, Michail S. The use of *Lactobacillus GG* in irritable bowel syndrome in children: a double-blind randomized control trial. *J Pediatr* 2005; 147: 197-201.
85. Howard JC, Reid G, Gan BS. Probiotics in surgical wound infections: current status. *Clin Invest Med* 2004; 27: 274-281.
86. Woodcock NP, McNaught CE, Morgan DR, Gregg KL, MacFie J. An investigation into the effect of a probiotic on gut immune function in surgical patients. *Clin Nutr* 2004; 23: 1069-1073.
87. Rayes N, Seehofer D, Theruvath T, et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation: a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant* 2005; 5: 125-130.
88. Rayes N, Seehofer D, Muller AR, et al. Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery: results of a prospective trial [in German]. *Z Gastroenterol* 2002; 40: 869-876.

89. Ericsson CD. Nonantimicrobial agents in the prevention and treatment of traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 8): S557-563.
90. Penner R, Fedorak RN, Madsen KL. Probiotics and nutreaceuticals: non-medicinal treatments of gastrointestinal diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 1-8.
91. Mottet C, Michetti P. Probiotics: wanted dead or alive. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 3-6.
92. Sullivan A, Nord CE. Probiotics and gastrointestinal diseases. *J Intern Med* 2005; 257: 78-92.
93. Hamilton-Miller JM. The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrobial Agents* 2003; 22: 360-366.
94. Johnson-Henry KC, Mitchell DJ, Avitzur Y, Galindo-Mata E, Jones NL, Sherman PM. Probiotics reduce bacterial colonization and gastric inflammation in *H. pylori*-infected mice. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1095-1102.
95. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, Modeo ME. Effect of *Lactobacillus casei* supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection. *Med Sci Monit* 2004; 10: CR662-CR666.
96. Sheu BS, Wu JJ, Lo CY, et al. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1669-1675.
97. Reid G, Bocking A. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1202-1208.
98. Reid G. The potential role of probiotics in pediatric urology. *J Urol* 2002; 168: 1512-1517.
99. Reid G. Probiotics for urogenital health. *Nutr Clin Care* 2002; 5: 3-8.
100. Reid G, Hammond JA. Probiotics. Some evidence of their effectiveness. *Can Fam Physician* 2005; 51: 1487-1493.
101. Hoesl CE, Altwein JE. The probiotic approach: an alternative treatment option in urology. *Eur Urol* 2005; 47: 288-296.
102. Fang H, Elina T, Heikki A, Seppo S. Modulation of humoral immune response through probiotic intake. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2000; 29: 47-52.
103. De Vrese M, Rautenberg P, Laue C, Koopmans M, Herremans T, Schrezenmeir J. Probiotic bacteria stimulate virus-specific neutralizing antibodies following a booster polio vaccination. *Eur J Nutr* 2005; 44: 406-413.
104. Bruzzese E, Raia V, Gaudiello G, et al. Intestinal inflammation is a frequent feature of cystic fibrosis and is reduced by probiotic administration. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 813-819.
105. Vaarala O. Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1634-1640.
106. Cunningham-Rundles S, Ahrne S, Bengmark S, et al. Probiotics and immune response. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(1 Suppl): S22-S25.
107. MacDonald TT, Gordon JN. Bacterial regulation of intestinal immune responses. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 401-412.
108. Kalliomaki MA, Walker WA. Physiologic and pathologic interactions of bacteria with gastrointestinal epithelium. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 383-399.
109. Rinne M, Kalliomaki M, Arvilommi H, Salminen S, Isolauri E. Effects of probiotics and breastfeeding on the *Bifidobacterium* and *Lactobacillus/Enterococcus* microbiota and humoral immune responses. *J Pediatr* 2005; 147: 186-191.
110. Kalliomaki MA, Isolauri E. Probiotics and down-regulation of the allergic response. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 739-752.
111. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri S. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 129-134.
112. Schultz M, Göttl C, Young RJ, Iwen P, Vanderhoff JA. Administration of oral probiotic bacteria to pregnant women causes temporary infantile colonization. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 293-297.
113. Isolauri E. Dietary modification of atopic disease: use of probiotics in the prevention of atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2004; 4: 270-275.
114. Flohr C, Pascoe D, Williams HC. Atopic dermatitis and the "hygiene hypothesis": too clean to be true? *Br J Dermatol* 2005; 152: 202-216.
115. Viljanen M, Savilahti E, Haahtela T, et al. Probiotics in the treatment of atopic eczema/dermatitis syndrome in infants: a double-blind placebo-controlled trial. *Allergy* 2005; 60: 494-500.
116. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. New therapeutic strategy for combating the increasing burden of allergic disease: probiotics – A Nutrition, Allergy, Mucosal Immunology and Intestinal Microbiota (NAMI) Research Group Report. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 31-37.
117. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child* 2005; 90: 892-897.
118. Michaelsen KF. Probiotics, breastfeeding and atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 2005; 215 (Suppl) 21-24.
119. Bunselmeyer B. Probiotics and prebiotics for the prevention and treatment of atopic eczema [in German]. *Hautarzt* 2005 Oct 21; [Epub ahead of print].
120. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1076-1079.
121. Lodinova-Zadnikova R, Cukrowska B, Tlaskalova-Hogenova H. Oral administration of probiotic *Escherichia coli* after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years). *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131: 209-211.
122. Commane D, Hughes R, Shortt C, Rowland I. The potential mechanisms involved in the anti-carcinogenic action of probiotics. *Mutation Res* 2005; 591: 276-289.



123. Kampman E, Goldbohm RA, van den Brandt PA, van't Veer P. Fermented dairy products, calcium, and colorectal cancer in The Netherlands Cohort Study. *Cancer Res* 1994; 54: 3186-3190.
124. Mann GV. A factor in yogurt lowers cholesterolemia in man. *Atherosclerosis* 1977; 26: 335-340.
125. Hlivak P, Odraska J, Ferencik M, Ebringer L, Jahnova E, Mikes Z. One-year application of probiotic strain *Enterococcus faecium* M-74 decreases serum cholesterol levels. *Bratisl Lek Listy* 2005; 106: 67-72.
126. Taranto MP, Medici M, Perdigon G, Ruiz Holgado AP, Valdez GF. Evidence for hypocholesterolemic effect of *Lactobacillus reuteri* in hypercholesterolemic mice. *J Dairy Sci* 1998; 81: 2336-2340.
127. Mohan JC, Arora R, Khalilullah M. Short-term hypolipidemic effects of oral *Lactobacillus sporogenes* therapy in patients with primary dyslipidemias. *Indian Heart J* 1990; 42: 361-364.
128. Agerholm-Larsen L, Raben A, Haulnik N, Hansen AS, Manders M, Astrup A. Effect of eight week intake of probiotic milk products on risk factors for cardiovascular diseases. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 288-289.
129. Aihara K, Kajimoto O, Hirata H, Takahashi R, Nakamura Y. Effect of powdered fermented milk with *Lactobacillus helveticus* on subjects with high-normal blood pressure or mild hypertension. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 257-265.
130. Sanders ME. Considerations for use of probiotic bacteria to modulate human health. *J Nutr* 2000; 130 (2S Suppl): 384S-390S.
131. Hata Y, Yamamoto M, Ohni M, Nakajima K, Nakamura Y, Takano T. A placebo-controlled study of the effect of sour milk on blood pressure in hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 767-771.
132. Hatakka K, Martio J, Korpela M, et al. Effects of probiotic therapy on the activity and activation of mild rheumatoid arthritis--a pilot study. *Scand J Rheumatol* 2003; 32: 211-215.
133. Jia L, Zhang MH. Comparison of probiotics and lactulose in the treatment of minimal hepatic encephalopathy in rats. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 908-911.
134. Bongaerts G, Severijnen R, Timmerman H. Effect of antibiotics, prebiotics and probiotics in treatment for hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2005; 64: 64-68.
135. Liu Q, Duan ZP, Ha da K, Bengmark S, Kurtovic J, Riordan SM. Synbiotic modulation of gut flora: effect on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 1441-1449.
136. Solga SF, Diehl AM. Gut flora-based therapy in liver disease? The liver cares about the gut. *Hepatology* 2004; 39: 1197-1200.
137. Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2003; 61: 307-313.
138. Gerbitz A, Schultz M, Wilke A, et al. Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let them eat yogurt. *Blood* 2004; 103: 4365-4367.
139. Çağlar E, Kargul B, Tanboga I. Bacteriotherapy and probiotics' role on oral health. *Oral Dis* 2005; 11: 131-137.
140. Montalto M, Vastola M, Marigo L, et al. Probiotic treatment increases salivary counts of lactobacilli: a double-blind, randomized, controlled study. *Digestion* 2004; 69: 53-56.
141. Ahola AJ, Yli-Knuutila H, Suomalainen T, et al. Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Arch Oral Biol* 2002; 47: 799-804.
142. Nase L, Hatakka K, Savilahti E, et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res* 2001; 35: 412-420.
143. De Angelis M, Rizzello CG, Fasano A, et al. VSL#3 probiotic preparation has the capacity to hydrolyze gliadin polypeptides responsible for Celiac Sprue probiotics and gluten intolerance. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762: 80-93.
144. Schroeder B, Winckler C, Failing K, Breves G. Studies on the time course of the effects of the probiotic yeast *Saccharomyces boulardii* on electrolyte transport in pig jejunum. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1311-1317.
145. Foligne B, Senegas-Balas F, Antonie JM, Cayuela C, Rolf-Pedersen N, Balas D. Trophic status of the small intestine in young and aged rats: modulation by a yogurt-supplemented diet. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1291-1301.
146. Nardone G, Rocco A. Probiotics: a potential target for the prevention and treatment of steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: S121-S122.
147. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses* 2005; 64: 533-538.
148. Coşkun T. Pre-, pro- ve sinbiyotikler: genel bilgiler. *Katki Pediatri Dergisi* 2004; 26 (Özel Sayı): 151-197.
149. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. *Lactobacillus* sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115: 178-181.
150. Tokunaga T. Novel physiological function of fructooligosaccharides. *BioFactors* 2004; 21: 89-94.
151. McCarthy KC, Rastall RA. Sticking your'ose in it: prebiotics. *Biologist* 2003; 50: 259-262.
152. Manning TS, Gibson GR. Prebiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 287-298.
153. ESPGHAN Committee on Nutrition: Agostini C, Axelsson I, Goulet O, et al. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39: 465-473.
154. Rastall RA, Maitin V. Prebiotics and synbiotics: towards the next generation. *Curr Opin Biotechnol* 2002; 13: 490-496.
155. Fanaro S, Jelinek J, Stahl B, Boehm G, Kock R, Vigi V. Acidic oligosaccharides from pectin hydrolysate as new component for infant formulae: effect on intestinal flora, stool characteristics, and pH. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 186-190.
156. Gibson GR. Fibre and effects on probiotics (the prebiotic concept). *Clin Nutr* 2004; 1 (Suppl): 25-31.
157. Langlands SJ, Hopkins MJ, Coleman N, Cummings JH. Prebiotic carbohydrates modify the mucosa associated microflora of the human large bowel. *Gut* 2004; 53: 1610-1616.
158. Brannon C. Prebiotics: feeding friendly bacteria. *Today's Dietitian* September 2003.