

---

## DERLEME

---

# Probiyotikler: Biyolojik Terapi

## *Probiotics: Biological Therapy*

Berna Özbek

İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

---

### ÖZET

Probiyotikler, yeterli miktarda alındıklarında konağı hastalıklardan korumada ve tedavide yararlı, patojen olmayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmaktadır. Seçilmiş kökenlerinin kullanımına bağlı olarak, probiyotiklerin mide bağırsak kanalı enfeksiyonlarında iyileşme, laktöz metabolizmasının artırılması, serum kolesterolünün düşürülmesi, bağışıklık sisteminin uyarılması, enflamatuvar bağırsak hastalığı semptomlarının azaltılması ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonlarının baskılanmasında yarar sağladıkları birçok çalışma ile ortaya koyulmuştur. Ayrıca bilimsel çalışmalar bunların anti-mutajenik, anti-kanserojen ve ishal önleyici özelliklerini de ortaya koymaktadır. Probiyotiklerin, konak homeostazını arttırmak ve insan hastalıklarının tedavisinde sahip oldukları potansiyelleri ortaya koymak konusunda son zamanlarda yapılan ciddi araştırma bulguları bu yazıda derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Probiyotikler, probiyotiklerin klinik kullanımı ve üretimi

### SUMMARY

Probiotics are defined as nonpathogenic, living microorganisms that have beneficial effects on disease prevention and/or treatment when administered in appropriate amounts. Multiple studies have reported that probiotics have beneficial effects on gastrointestinal infections, improve lactose metabolism, reduce serum cholesterol, stimulate the immune system, improve symptoms of inflammatory bowel disease, and suppress *Helicobacter pylori* infection when selected strains are used. Data obtained from several studies indicated that probiotics have anti-mutagenic, anti-carcinogenic and anti-diarrheal properties. This review focuses on recent significant research findings regarding probiotic actions that promote host homeostasis and have an impact on the treatment of different disease processes.

**Key Words:** Probiotics, clinical use and production of probiotics

## GİRİŞ

Günümüzde "probiyotik" terimi, kullanımına bağlı olarak ağızda, mide-bağırsak, üst solunum yolu ya da ürogenital kanalda yararlı etkiler yaparak konağın sağlığında iyileşmeye neden olan mikroorganizmaları tarif etmektedir (1). Başlıca laktobasiller, bifidobakterler gibi laktik asit bakterilerinden ve *Saccharomyces boulardii*, streptokoklar, enterokoklar gibi mikroorganizmalardan oluşan probiyotiklerin sayısı günümüzde oldukça fazladır (Tablo 1). Patojen mikroorganizmaların sindirim sistemine kolonize ve invaze olmasını engellemek ve konak bağışıklık sistemini uyarmak gibi yararlı etkiler gösteren bu mikroorganizmaların, insanlarda ve hayvanlarda hastalıklardan korunma ve tedavi amacıyla kullanılabilmesi için bazı özelliklere sahip olmaları gerekmektedir.

**Tablo 1.** Probiyotik etkili mikroorganizmalar

<i>Lactobacillus</i> türleri	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. casei</i> Shirota, <i>L. fermentum</i> , <i>L. gasseri</i> , <i>L. jensenii</i> , <i>L. johnsonii</i> ( <i>acidophilus</i> ), <i>L. lactis</i> Bb-12, <i>L. paracasei</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. reuteri</i> , <i>L. salivarius</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>
<i>Bifidobacterium</i> türleri	<i>B. bifidum</i> , <i>B. breve</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. infantis</i> , <i>B. adolescentis</i>
<i>Streptococcus</i> türleri	<i>S. thermophilus</i> , <i>S. salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>
<i>Saccharomyces</i> türleri	<i>S. boulardii</i>
Diğer türler	<i>Bacillus cereus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Enterococcus</i> türleri, <i>Propionibacterium freudenreichii</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>

## İDEAL BİR PROBİYOTİĞİN SAHİP OLMASI GEREKEN ÖZELLİKLER

**a- Güvenli olmalı:** Bir probiyotiğin klinikte veya gıda katkısı olarak kullanılabilmesi için güvenli olması, konakta yan etki oluşturmaması gerekmektedir. Bu nedenle insanlarda kullanılacak probiyotik bir mikroorganizma, sağlıklı bir insanın bağırsağından izole edilmiş patojen olmayan bir köken olmalıdır.

**b- Ortam şartlarına dayanıklı olmalı:** Düşük pH, sindirim enzimleri ve safra tuzları gibi olumsuz çevre koşullarından etkilenmeden bağırsakta uzun süre yaşamını sürdürebilmelidir (2,3).

**c- Adezyon yeteneği olmalı:** Probiyotiklerin mide-bağırsak kanalında kalış süresinin uzaması ve bağırsak peristaltik hareketleri ile sindirim sisteminden akıp gitmemeleri için mukus tabakasına veya epitel yüzeylere tutunabilmeleri gerekmektedir (4,5). Genellikle sahip oldukları tutunma proteinleri ya da pililer bu bağlanmada görev alır (6). Bağırsaktaki epitel hücelere bağlanma ve geçici kolonizasyon ile patojen mikroorganizmalara karşı antagonist etki sağlamasının yanı sıra bağışıklık sisteminin aktive edilmesi ve zarar gören sindirim sistemi mukozasının tamir edilmesi de hızlandırılır. Ayrıca yine bu kolonizasyon sonucunda kanserojen bakterilerin ve bunların metabolitlerinin epitel hücre reseptörlerine bağlanması engellenerek konakta bu tür hastalıklara karşı koruyucu etki gelişir (7-11).

**d- Antimikrobik maddeler üretebilmeli:** Probiyotikler ürettikleri hidrojen peroksit, laktik asit, asetik asit, bakteriyosinler, biyosümfaktanlar, adezyon önleyici maddeler gibi antimikrobik maddeler ile mide-bağırsak kanalını ve vajinal mukozayı patojen mikroorganizmalardan korumada etkili olabilirler (12). Ayrıca yine bu mikroorganizmalar tarafından üretilen bazı antimikrobik maddeler fermente süt ürünlerinde ve etlerde patojen mikroorganizmaların gelişimini engelleyebilir (13,14).

**e- Antibiyotiklere dirençli olmalı:** Antibiyotik kullanımına bağlı gelişen ishaller, bozulan ko-

nak florasının düzeltilmesi gibi farklı amaçlarla kullanılan probiyotiklerin hastada tedavi amacı ile kullanılan antibiyotiklere dirençli olması gerekmektedir. Ancak flora bakterilerine aktarılma tehlikesine karşı probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmaların direnç genleri kromozomal olmalı, hareketli genetik yapıların üzerinde taşınmamalıdır (15).

**f- Endüstriyel özellikleri olmalı:** Terapötik etki dozları henüz bilinmeyen probiyotikler, genellikle birkaç milyar mikroorganizma içeren dozlar halinde alındıklarından bu koşullarda canlılıklarını sürdürebilmelidirler. Ayrıca endüstriyel çalışmalara uygun olmalı, saklanma koşullarında uzun süre canlı kalabilmelidirler (16).

## PROBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Probiyotiklerin etki mekanizmaları ile ilgili olarak ileri sürülen pek çok teori vardır. Bunlar içinde en önemlisi probiyotiklerin adjuvan etkileri ile mukozada bağışıklık sistemini uyaran sinyalleri başlatabilmeleridir (17,18). Mukozadaki bağışıklık sistemi, doğumdan sonra hızla oluşan bağırsak mikroflorasının gelişimi esnasında bu flora ile konak arasındaki etkileşimler sonucunda oluşan bağırsağın kendine ait özel bağışıklık sistemidir. Mide-bağırsak kanalı mikroflorasındaki her azalışa bağlı olarak vücuda dışarıdan antijen girişinin artması, mikrofloranın mukozadaki bağışıklık sisteminin işleyişinden sorumlu başlıca etkenlerden biri olduğunu göstermektedir (19). Mukoza bağışıklık sistemi, önemli bir uyarıda patojen ve saprofit arasındaki ayrımı yaparak sindirim sistemi mukozasına zarar verecek yaygın enflamatuvar bir cevap oluşturmaksızın harekete geçebilme kabiliyetindedir (20). Bu sistemde başlıca epitel hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler gibi bağışıklık sistemi hücreleri ve bunların yanı sıra mukus

üreten goblet hücreleri, defensin ya da kriptidinler gibi antimikrobik peptidleri üreten/salgılayan, özelleşmemiş bağışık sistem hücreleri olan Paneth hücreleri de rol almaktadır (21). Mukoza bağışıklığının probiyotiklerle uyarılması konusunda yapılan hayvan çalışmalarında, *Lactobacillus casei* Shirota'nın sıçan mezenterik lenf düğümlerindeki doğal katil (NK) hücreleri üzerinde önemli bir artışa neden olduğu ancak payer plakları ve dalak üzerinde böyle bir etki oluşturmadığı böylece probiyotiklerin doğal bağışıklık cevabını arttırdığına ilişkin bulguları desteklediği bildirilmiştir (22). Diğer bir çalışmada ise günlük diyetine  $1 \times 10^9$  *L. rhamnosus* (HN001, DR20), *L. acidophilus* (HN017) ya da *B. Bifidobacterium lactis* (HN019, DR10) ilave edilen farelerin 10. ve 28. günlerde alınan kan örneklerinde periferik kan lökositlerinin ve periton makrofajlarının fagosit aktivitelerinin önemli oranda artmış olduğu belirlenmiştir (23). Ayrıca yine bu çalışmada farklı probiyotik kökenlerin verildiği farelerde dalak hücrelerinin bir T-hücre mitogeni olan concanavalin A'ya ve B-hücre mitogeni olan lipopolisakkaritlere proliferatif cevabında ve concanavalin-A ile uyarılmış dalak hücrelerinin gama interferon (IFN- $\gamma$ ) cevabında ciddi artış olduğu gözlenmiştir.

Mukoza bağışıklık sisteminin probiyotiklerle uyarılma mekanizmasını araştıran çalışmalar sonucu elde edilen bilgilere göre, tetiklenen bağışık yanıt sürecinde probiyotikler ilk olarak ince bağırsak lamina propria tabakasında bulunan epitel hücrelerini ve bağışıklık sistemi hücrelerini uyararak mide bağırsak kanalının bölgesel bağışıklık yanıtını başlatırlar. Daha sonra sindirim sisteminin antijen sunan hücreleri, makrofajlar ve/veya lamina propria ile ilişkili olan dendritik hücreler ile temas ederler. Başlatılan uyarı sonucu epitel hücrelerinden interlökin (IL)-6 salınışı uyarılır. Makrofajlar ve dendritik hücreler

probiyotikleri ya da onların fragmanlarını fago-site eder böylece epitel hücrelerinde bağışıklık hücreleri arasındaki karşılıklı konuşmayı başlatan tümör nekrozis faktör- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  gibi sitokinlerin üretimi uyarılmış olur. Diğer yandan mast hücreleri IL-4 üretmeleri için uyarılırlar. IL-10, IL-6 ve diğer sitokinler mukoza bağışıklık sisteminin çalışmasını hızlandırır. Üretilen IL-6, IgA tipi B lenfositlerin klonal üretimini uyararak IgA üreten hücrelerin sayısını artırır. Bu hücrelerden salgılanan IgA ise patojen bakteriler ve virüslere karşı oluşan mukozadaki bağışıklıkta önemli rol oynamaktadır (24).

Probiyotiklerin bir başka etki mekanizması ise ürettikleri enzim ve antimikrobik maddeler ile insan ve hayvanlarda koruyucu ve tedavi edici etki oluşturabilmeleridir. Örneğin fermente süt endüstrisinde kullanılan laktobasiller ürettikleri beta-galaktozidaz enzimleri ile süt laktozunun glikoz ve galaktozidaza parçalanmasını hızlandırarak rotavirus gibi mikroorganizmaların neden olduğu osmotik ishallerin ciddiyetini azaltmaktadırlar (25-27). Ayrıca bağırsak pH'sını düşürür, bozulmuş bağırsak hareketlerini ve mukus üretimini düzenleyebilirler.

Diğer yandan konakta sindirime yardımcı olarak sağlığı olumlu yönde etkileyebilirler. Probiyotikler ürettikleri K, B-1, B-2, B-12, folik asit, biyotin, niasin ve piridoksin gibi vitaminler; sindirim enzimleri; sindirim için en uygun pH'yı sağlayan serbest yağ asitleri ile konakta beslenme ve sindirim işlevinde önemli rol alırlar (13).

Probiyotiklerin bir diğer etki mekanizması ise serum kolesterol seviyesini düşürebilmeleridir. Laktobasiller, bifidobakterler gibi bazı probiyotik bakterilerin, serum kolesterol seviyesini düşürücü etki yaptıkları klinik deneylerle ortaya koyulmuştur (28). Özellikle serum düşük dansite lipoprotein ( LDL) seviyesindeki bu düşüş, probiyotiklerin safra asitlerini daha az koleste-

rol bağlayabilen ve daha az akıcı olan dekonjuge safra asitlerine çevirmelerinden kaynaklanmaktadır (29,30). Diğer yandan probiyotikler tarafından metabolize edilen kolesterolün midebağırsak kanalından daha az emilmesi de kolesterol düşürücü etkiyi artırmaktadır.

### PROBİYOTİKLERİN BAZI HASTALIKLARDAKİ İYİLEŞTİRİCİ ETKİLERİ

Yale Üniversitesinin 2005 ve 2007 yıllarında probiyotiklerin kullanımına ilişkin düzenlemiş olduğu toplantıların ardından bu mikroorganizmaların klinikte kullanımlarına ilişkin tavsiye kararları alınmıştır (31). Son tavsiye kararına göre probiyotiklerin klinik kullanımlarına ait A, B, C ve kategori edilmeyen şeklinde dört farklı sınıflandırma yapılmıştır. Bu sınıflandırma sistemine göre A sınıfı probiyotikler için iyi yönetilmiş, kontrollü, yeterli sayıda olumlu çalışmanın olduğu ve bu probiyotiklerin klinikte tedavi edici ya da hastalıklardan koruyucu olarak kullanılabileceği önerilmektedir. B sınıfı probiyotikler için olumlu ve olumsuz bulguların mevcut olduğu, C sınıfı probiyotikler için ise olumlu sonuçların yetersizliği ifade edilmektedir (Tablo 2). Diğer yandan tüm dünyada, probiyotiklerin, nekrotizan enterokolit, rotavirüslerin etken olduğu akut ishaller, antibiyotik kullanımına bağlı gelişen ishaller, vulvo-vajinal kandida enfeksiyonları, turist diyaresi, ülseratif kolit, crohn hastalığı ve periodontal hastalıklar gibi birçok hastalığı iyileştirici etkileri ve kanserlerden korunma amaçlı kullanımlarına ilişkin birçok çalışma devam etmektedir. Bu çalışmaların en çarpıcı olanları aşağıda kısaca belirtilmiştir.

**Nekrotizan enterokolit (NE):** NE karın ağrısı, şişlik, kusma, kanlı ishal gibi belirtilerle karakterize olup özellikle yeni doğan döneminde midebağırsak kanalının en önemli hastalıklarından

**Tablo 2.** Probiyotiklerin klinik kullanımlarına ait sınıflandırma

	Klinik Durum	Amaç	Etkinlik	Mikroorganizma
<b>İshal</b>				
	Yetişkin enfeksiyonu	Tedavi	A	<i>S. boulardii</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG
	Çocuk enfeksiyonu	Tedavi	A	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. reuteri</i>
	Enfeksiyon	Korunma	B	<i>S. boulardii</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG
	Antibiyotiğe bağlı ishal	Korunma	A	<i>S. boulardii</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. casei</i> , <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i>
	Tekrarlayıcı CDİİ	Tedavi ve koruma	B	<i>S. boulardii</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG
<b>Enflamatuvar bağırsak hastalığı</b>				
	Postit	Tedavi ve koruma	A	VSL#3
	Ülseratif kolit	Remisyon ve iyileşme	C	<i>E. coli</i> Nissle, VSL#3
	Crohn hastalığı		C	<i>E. coli</i> Nissle, <i>S. boulardii</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG
<b>İrritabl bağırsak sendromu-spastik kolon</b>				
			B	<i>Bifidobacterium infantis</i>
			C	<i>B. animalis</i> , VSL#3, <i>L. plantarum</i>
<b>Bağışıklık cevabı</b>				
			A	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. johnsonii</i>
<b>Alerji</b>				
	İnek sütüne bağlı atopik ekzama alerjisi	Tedavi ve korunma	A	<i>L. rhamnosus</i> GG, <i>B. Lactis</i>
<b>Radyasyona bağlı enterit</b>				
			C	VSL#3, <i>L. acidophilus</i>
<b>Vajinal enfeksiyon</b>				
			C	<i>L. acidophilus</i> , <i>L. rhamnosus</i> GG, <i>L. reuteri</i>

Kısaltmalar: CDİİ; *Clostridium difficile* ilişkili ishal, VSL#3; dört laktobasil (*Lactobacillus casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus* ve *L. delbrueckii* subsp. *bulgaricus*), üç bifidobakter (*Bifidobacterium longum*, *B. breve* ve *B. infantis*) ve *Streptococcus salivarius* subsp. suşlarını içeren sekiz canlı liyofilize bağırsak flora bakterisinden oluşan farmakolojik probiyotik preparat

birisidir. Vakaların önemli kısmını erken doğanlar oluşturmaktadır ve gebelik süresi azaldıkça görülme sıklığı artmaktadır. Normalde laktobasil türleri, doğum kanalından ve emzirme ile aneden yeni doğana geçer fakat sezaryen doğumda ya da erken doğanlarda bu süreç tam olarak gelişmediğinden *Enterococcus faecalis*, streptokoklar, *Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium perfringens*, *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Pseudomonas* gibi patojen mikroorganizmalar bağırsakta kolonize olarak NE gelişmesi için zemin hazırlarlar (32).

Ayrıca mamayla beslenen bebekler, bağırsak floralarında daha az laktobasil ve bifidobakter türleri bulunması sonucu nekrotizan enterokolit gelişimine daha yatkındırlar. Bu konu ile ilgili olarak Kolombiya'da yapılan çarpıcı bir çalışmada  $2.5 \times 10^8$  canlı *L. acidophilus* ve  $2.5 \times 10^8$  *B. infantis* verilen 1237 yeni doğanda nekrotizan enterokolit gelişimi ve buna bağlı mortalitenin %60 oranında azalmış olduğu görülmüştür (33).

**İrritabl bağırsak hastalığı (spastik kolon):** Bağırsak enfeksiyonları, bağışıklık sisteminin aşırı uyarılması, dismotilite, anormal fermentasyon,

viseral hipersensitivite, artmış bağırsak geçirgenliği ve periferel uyarının anormal ilerlemesi, irritabl bağırsak hastalığına yol açan veya bu hastalığı alevlendiren olası mekanizmalar olarak gösterilmektedir. Bu hastalarda yaygın bir semptom olan bağırsak akışkanlığı değişiminin nedeninin dismotilite olduğu düşünülmektedir. Probiyotik kullanımının bu hastalıktaki etkisinin araştırıldığı çalışmada *L. paracasei*'nin, *Trichinella spiralis* ile oluşturulmuş kolit modelindeki kas disfonksiyonunu belirgin olarak azalttığı saptanmıştır (34). Kajander ve arkadaşları (35) 103 hastada, *L. rhamnosus* GG, *L. rhamnosus* LC705, *B. breve* Bb99, *Propionibacterium freudenreichii* Shermanii JS kökenlerinin kullanımı ile bağırsak operasyon öncesi ve operasyon sonrası semptomlarda azalma görmüşlerdir. Sinn ve arkadaşları (36) ise 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında, *L. acidophilus* SDC 2012 ve 2013 kökenlerinin 109 gün boyunca kullanılmasına bağlı olarak karın ağrısının önemli ölçüde azaldığını saptamışlardır.

**Enflamatuvar bağırsak hastalığı (EBH):** EBH, mide-bağırsak kanalının enflamatuvar, belli aralıklarla kendiliğinden tekrarlayan kronik bir hastalığıdır. En sık görülen tipleri ülseratif kolit ve Crohn hastalığıdır. Ülseratif kolitin sülfasalazin ve glukokortikoidler ile standart tedavi rejimine bifidobakter içeren oral kapsüllerin ilave edilmesi ile relapsların %20'ye gerilediği, probiyotik verilmeyen grupta ise bu oranın %93.3 olduğu saptanmıştır. Ayrıca enflamasyonun probiyotik verilen grupta, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde azaldığı da görülmüştür (37). Yakın zamanda yayımlanan bir başka klinik çalışma ise, *Faecalibacterium prausnitzii* kökeninin Crohn hastalığı enflamatuvar semptomlarını iyileştirici etkisini ortaya koymaktadır (38).

**İshal:** Bu konuda yapılan yerli ve yabancı çalışmalar, *L. rhamnosus* GG, *L. reuteri*, *L. casei*, *L.*

*acidophilus*, *E. coli* Nissle 1917, *Bifidobacteriaceae*, *Enterococcus faecium* SF 68 ve *S. boulardii* gibi probiyotiklerin değişik etkenlerle ortaya çıkan ishallerle karşı koruyucu ve tedavi edici etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır (39-43). Örneğin çocuklarda rotavirüs'ün neden olduğu akut ishallerde, *L. rhamnosus* GG ve *B. lactis* BB-12 suşlarının korunmada, *L. reuteri* SD 2222 suşunun ise tedavide yararlı etkileri olduğunu gözlenmiştir (40-42). Probiyotiklerin turist diyaresi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir meta-analiz çalışmasında ise McFarland ve arkadaşları (27) *S. boulardii*'nin ve *L. acidophilus*-*B. bifidum*'dan oluşan farmakolojik preparatların turist diyaresi gelişimini önlemede oldukça etkili olduklarını ortaya koymuşlardır. Delia ve arkadaşları (43) 490 hastayı içeren çalışmalarında, radyasyonun neden olduğu ishallerden korunmada, laktik asit üreten probiyotik bakterilerin kullanımının özellikle kanser hastalarında güvenilir, kolay bir yol olduğunu ortaya koymuşlardır.

Antibiyotiklerin neden olduğu ishaller, özellikle yatan hastaların %3.2-29'unda elektrolit dengesinde bozulma, dehidratasyon, psödomembranöz kolit ve toksik megakolon hastalığı gibi semptomlarla seyretmektedir. İshale neden olan başlıca antibiyotikler sefalosporinler, penisilinler ve klindamisin gibi anaerobik etkili olanlardır. *S. boulardii*'nin antibiyotiklere bağlı olarak gelişen ishal vakalarında azalmaya neden olduğu ülkemizde ve dünyada birçok çalışma ile kanıtlanmış ve antibiyotiğe bağlı gelişen ishallerin tedavisinde sık kullanılan bir farmasötik preparat haline gelmiştir. Ayrıca *S. boulardii*'nin ürettiği 54-kDalton'luk bir proteaz enziminin *Clostridium difficile*'nin toksin A ve toksin B moleküllerini parçalayarak bu toksinin fırça kenarlı epitel hücrelerindeki reseptörlerine bağlanmasını engellediği düşünülmektedir (44).

**Helicobacter pylori enfeksiyonu:** B tipi gastrit ve peptik ülserin en önemli etkeni olan *H. pylori* mide kanseri gelişimine zemin hazırlayabilen gram negatif, patojen bir bakteridir. Laktik asit bakterilerinin *H. pylori*'nin mide ortamında canlı kalması için gerekli üreaz enzimi aktivitesini azaltarak *H. pylori*'nin mide ortamında gelişmesini engellediği yapılan in vitro ve hayvan çalışmaları ile ortaya koyulmuştur (45-48). Bu konuda yapılan klinik çalışmalar ise probiyotiklerin *H. pylori* enfeksiyonunu önlediğini ve nüks riskini azalttığını ortaya koymaktadır (49-51).

**Kanser:** Bağırsak kökenli tümörlerin gelişiminin engellenmesi veya geciktirilmesine ilişkin yapılan çalışmalar, laktobasillerin bağırsakta mutasyona neden olan yapılara bağlanarak ayrıca prokarsinojenleri karsinojenlere çeviren bakterileri ve virüsleri baskı altında tutarak etkili olduklarını ortaya koymaktadır. Laktobasillerin kanser oluşumu riskini azaltma yeteneğinin mide-bağırsak kanalı florasını değiştirerek ve beta-glukuronidaz ve diğer karsinojen seviyelerini azaltma yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (7). *L. rhamnosus* GG ve bifidobakter türleri ile yapılan çalışmaların yanı sıra *L. rhamnosus* LC-705 ve bir *Probionibacterium* türü ile yapılan in-vitro çalışmalar da karsinojen bir madde olan aflatoksinin bağırsak lümenindeki konsantrasyonunun probiyotiklerin kullanımına bağlı olarak azaldığını ortaya koymaktadır (8,9). Ayrıca bu hastalıktan korunmada, glutation transferaz, kolon NADPH-sitokrom P450 reduktaz ve O<sup>6</sup>-metilguninin kolon mukozasından uzaklaştırılmasının da rol oynadığı düşünülmektedir (10,11). Japonya'da yapılan ve 180 hastayı içeren bir vaka-kontrol çalışması ise laktik asit bakterilerini içeren besinler ile düzenli beslenmenin mesane kanseri gelişiminde azalmaya neden olduğunu ortaya koymaktadır (52).

**Cerrahi yaralar:** Eski tarihlerde fermente süt, iyileştirici etkisi nedeniyle cilt yaralanmalarında sıklıkla kullanılmıştır. Bu konuda yapılan hayvan deneyleri, *L. fermentum* RC-14'un cerrahi implantlara patojen bakteri adezyonunu önlediğini göstererek bilimsel olarak bu konunun aydınlatılmasını sağlamıştır (53). Kırk beş hastayı içeren bir başka çalışmada ise *L. plantarum* 299 suşunun bir hafta kullanımına bağlı olarak pankreas apselerinde önemli azalma olduğu gösterilmiştir (54).

**Ürogenital sistem ve AIDS:** Vajinal floranın değişmesi ürogenital ve idrar yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayan başlıca sebeplerden biridir. Probiyotiklerin bu enfeksiyonlardan korunma ve tedavi amacıyla kullanımını araştıran in-vitro ve hayvan deneyi çalışmalarında, *L. rhamnosus* GG (ATCC 53103) ve *L. rhamnosus* GR-1 suşlarının ürogenital sisteme patojen mikroorganizmaların kolonizasyonunun engelledikleri ve hastalıklardan korunmada önemli etkiye sahip oldukları görülmüştür (55,56). Bu konuda yapılan diğer in-vitro çalışmaların sonuçları ise vajinal florayı düzenlemede kritik role sahip olan laktobasillerin ürettikleri hidrojen peroksidin çok etkili bölgesel mikrobiyosidal etki oluştururken HIV-1'e karşı da virosidal etki oluşturduğunu ortaya koymaktadır (57,58). Martin ve arkadaşları (59) tarafından 657 HIV-1 seronegatif hayat kadını kapsayan bir başka çalışma da ise, HIV serokonversiyonu ile vajinal laktobasil varlığı arasındaki zıtlık ortaya konulmuştur. 2003'de genetik manüplasyon sonucu çift CD4 bağlanma alanı eksprese eden *L. jensenii* suşunun HIV'in enfektivitesini azalttığı bildirilmiştir (60). Probiyotiklerin genital enfeksiyonlardaki koruyucu etkisini araştıran bir hayvan deneyi çalışması ise *B. animalis*'in mukozal kandidiyasisi azalttığı, antikor üretimini ve hücresel bağışıklığı uyardığı bu nedenle *Candida albicans* en-

feksiyonlarının profilaksi ve tedavisi için alternatif bir yol olabileceği ortaya koyulmuştur (61).

#### **Alerjik hastalıkların önlenmesi ve tedavisi:**

Probiyotikler alerjik hastalıklardan korunma ve tedaviye yönelik yöntemler arasında gösterilmekle birlikte ekzama gelişimi üzerine yararlı etkileri olduğu bilinmektedir. *L. rhamnosus* GG ve *B. lactis* BB-12 suşları ile yapılan klinik ve in-vitro çalışmalara göre bu mikroorganizmalar erken atopik hastalıkların ve yeni doğanda inek sütü alerjisinin azaltılması konusunda yararlı etki yapmaktadır (62,63). Son yıllarda yapılan çalışmalar, probiyotiklerin bağırsak geçirgenliğini, sindirim sistemine spesifik IgA cevabını, sindirim sisteminin bariyer görevini, büyüme faktörü- $\beta$ , IL-10 ve IgE'nin üretimini arttıran sitokinlerin salgılanmasını uyararak alerji gelişimini önlemede etkili olduklarını ortaya koymuştur (64,65).

**Periodontal hastalıklar:** Probiyotikler oral kavitede bir biyofilm tabakası oluşturarak ağız dokularını hastalıklardan koruyucu bir örtü ile örterler. Bu biyofilmler patojenlerin dokulara yayılmasına engel olmanın yanı sıra kariojen (çürük yapıcı) bakteriler ve periodontal patojenlerle yarışır (66,67). Böylece probiyotiklerin kullanımına bağlı olarak periodontal patojenlerin ve kariojen bakterilerin seviyesinde görülen azalmaya bağlı olarak ağız sağlığında iyileşmeye neden olabilmektedirler. Çağlar ve arkadaş-

ları (68) tarafından ülkemizde yapılan bir çalışma ise probiyotiklerin diş hücrelerinin canlılıklarını korumada da etkili olduklarını ortaya koymaktadır.

#### **PROBİYOTİKLERİN GÜVENİLİRLİĞİ**

Bu mikroorganizmaların insanlarda koruyucu ve tedavi edici olarak kullanımları genellikle güvenli olarak kabul edilse de özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış, santral venöz kateteri bulunan ve ciddi hastalığı olan kişilerde sistemik enfeksiyonlar nadir de olsa gelişebileceğinden çok dikkatli olunması gerekmektedir. *Bifidobacterium*'un nadiren sistemik enfeksiyona neden olduğu ayrıca *L. rhamnosus* GG veya *L. casei* bağlı olarak gelişen sepsis vakaları da bildirilmiştir (69,70). Buna rağmen probiyotik olarak kullanılan *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türlerinin diğer flora bakterileri ile benzer enfeksiyon oluşturma riskine sahip oldukları ve bu riskin bağışıklık sistemi yetersiz hasta grubu dahil olmak üzere tüm kullanıcılarda ihmal edilebilir düzeyde olduğu düşünülmektedir (71). En sık oluşturdukları yan etkiler mide gazı ve şişkinlik olan probiyotiklerin üretimi konusunda FDA/WHO probiyotik ürünler üreten firmalar için üretim yönergeleri "operating standards" geliştirerek bu ürünlerin en güvenli biçimde insanlara ulaştırılmasını sağlamayı amaçlamaktadır (Tablo 3) (15).

**Tablo 3.** FDA/WHO probiyotik ürünlerin üretimine ilişkin yönergesi.

1	Probiyotikler için üretim yönergeleri hazırlanmalı
2	Özel bir durum veya bir hastalıkta, standart korunma veya tedavilere göre eşdeğer veya daha iyi olduklarının kanıtlanmak için Faz 1, Faz 2, Faz 3 klinik çalışmalar yapılmalı
3	İyi üretim uygulamalarına (GMP) uygun yüksek kalitede üretim yapılmalı
4	Bilgilendirici, açık ve anlaşılır bir şekilde etiketlenmeli
5	Konağa aşı maddesi taşıyabilen probiyotik organizmaların ve/veya antiviral probiyotiklerin geliştirilmesi için çalışmalar yapılmalı
6	Kanser, alerji, cerrahi girişim ve yaralanmalardan sonra iyileşmenin sağlanmasında yararları kanıtlanmış olan soylar genişletilmeli



## SONUÇ

Hastalıkların tedavisi amacıyla antibiyotiklerin, bağışıklık sistemini baskılayan ajanların ve ışınların kullanımı konak florasını etkileyerek içeriğinde değişikliklere neden olabilmektedir. Bu nedenle hastalıklardan korunma ve tedavi amacıyla ekolojik bir yöntem olan probiyotiklerin kullanımı araştırmacılar için yeni çekici bir araştırma alanı olmuştur. Bu tedavi rejiminde, probiyotiklerin patojen mikroorganizmalar üzerine direkt antagonist etki göstermesi, patojenlerin hücresel adezyonunun önlenmesi, konak metabolizmasının düzenlenmesine yardım etmesi, bağırsak toksin miktarının ve toksinlerin reseptörlerine bağlanmasının azalması, immün sistemin uyarılması gibi biyolojik etkilerinden yararlanılmaktadır. Sonuç olarak, yaklaşık bir yüzyıldır birçok iyileştirici tedavi edici etkileri bilimsel olarak ortaya koyulan probiyotikler gelecekte de pek çok hastalığın ekolojik olarak tedavisi için umut vaat etmektedirler. Bu nedenle ülkemizde ve dünyada probiyotik etkili yeni mikroorganizmaların keşfi, probiyotiklerin etki mekanizmalarının aydınlatılması, kullanım şekilleri ve terapötik dozları gibi birçok konularda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## İletişim / Correspondence

Berna Özbek  
İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji AD  
34116 Beyazıt, İstanbul.  
Tel: 0212 440 0000/13525  
0532 357 0806  
e-mail: bernaobzbek@hotmail.com

## Kaynaklar

1. Food and Agriculture Organization (FAO). Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria: report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Geneva: Food and Agriculture Organization, 2001. [http://www.who.int/foodsafety/publications/fs\_management/en/probiotics.pdf]
2. Saarela M, Mogensen G, Fondén R, Mättö J, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *Journal of Biotechnology* 2000; 84:197-215.
3. Salminen S, Wright A, Morelli L, et al. Demonstration of safety of probiotics-a review. *International Journal of Food Microbiology* 1998; 44:93-106.
4. Servin AL, Coconnier MH. Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:741-54.
5. Coconnier MH, Klaenhammer TR, Kerneis S, Bernet MF, Servin AL. Protein-mediated adhesion of *Lactobacillus acidophilus* BG2FO4 on human enterocyte and mucus-secreting cell lines in culture. *Appl Environ Microbiol* 1992; 58:2034-9.
6. Kankainen M, Paulin L, Tynkkynen S, et al. Comparative genomic analysis of *Lactobacillus rhamnosus* GG reveals pili containing a human mucus binding protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106:17193-8.
7. Hosoda M, Hashimoto H, He F, Morita H, Hosono A. Effect of administration of milk fermented with *Lactobacillus acidophilus* LA-2 on fecal mutagenicity and microflora in the human intestine. *J Dairy Sci* 1996; 79:745-9.
8. Nezami H, Mykkanen H, Kankaanpää P, Salminen S, Ahokas J. Ability of *Lactobacillus* and *Propionibacterium* strains to remove aflatoxin B<sub>1</sub> from the chicken duodenum. *J Food Prot* 2000; 63:549-52.
9. Oatley JT, Rarick MD, Ji GE, Linz JE. Binding of aflatoxin B<sub>1</sub> to bifidobacteria in vitro. *J Food Prot* 2000; 63:1133-6.
10. Arimochi H, Kinouchi T, Kataoka K, Kuwahara T, Ohnishi Y. Effect of intestinal bacteria on formation of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in the rat colon. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238:753-7.
11. Challa A, Rao DR, Chawan CB, Shackelford L. *Bifidobacterium longum* and lactulose suppress azoxymethane induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 1997; 18:517-21.

12. Vandenberg PA. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth. *FEMS Microbiol Rev* 1993; 12:221-38.
13. Resta SC. Effects of probiotics and commensals on intestinal epithelial physiology: implications for nutrient handling. *J Physiol* 2009; 1:4169-74.
14. Lewus CB, Kaiser A, Montville TJ. Inhibition of food-borne bacterial pathogens by bacteriocins from lactic acid bacteria isolated from meat. *Appl Environ Microbiol* 1991; 57:1683-8.
15. D'Aimmo MR, Modesto M, Biavati B. Antibiotic resistance of lactic acid bacteria and *Bifidobacterium* spp. isolated from dairy and pharmaceutical products. *Int J Food Microbiol* 2007; 115:35-42.
16. Reid G. The importance of guidelines in the development and application of probiotics. *Curr Pharm Des* 2005; 11:11-6.
17. Goldman CG, Barrado DA, Balcarce N, et al. Effect of a probiotic food as an adjuvant to triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection in children. *Nutrition* 2006; 22:984-8.
18. Logan AC, Katzman M. Major depressive disorder: probiotics may be an adjuvant therapy. *Med Hypotheses* 2005; 64:533-8.
19. Madsen K, Cornish A, Soper P, et al. Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function. *Gastroenterology* 2001; 121:580-91.
20. McGhee JR, Lamm ME, Strober W. Mucosal immune responses: an overview. In: Ogra PL, Mestecky J, Lamm ME, eds. *Mucosal Immunology*. 2nd ed. New York: Academic Press, 1999: 485-506.
21. Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut* 2005; 54:317-20.
22. Matsuzaki T, Chin J. Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunol Cell Biol* 2000; 78:67-73.
23. Gill HS, Rutherford KJ, Prasad J, Gopal PK. Enhancement of natural and acquired immunity by *Lactobacillus rhamnosus* (HN001), *Lactobacillus acidophilus* (HN017) and *Bifidobacterium lactis* (HN019). *Br J Nutr* 2000; 83:167-76.
24. Galdeano CM, Moreno-LeBlanc A, Vinderola G, Bonnet ME, Perdígón G. Proposed Model: mechanisms of immunomodulation induced by probiotic bacteria. *Clinical and Vaccine Immunology* 2007; 14:485-92.
25. Leong-Morgenthaler P, Zwahlen MC, Hottinger H. Lactose metabolism in *Lactobacillus bulgaricus*: analysis of the primary structure and expression of the genes involved. *J Bacteriol* 1991; 173:1951-7.
26. Goossens D, Jonkers D, Stobberingh E, Bogaard A, Russel M, Stockbrügger R. Probiotics in gastroenterology: indications and future perspectives. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 (Suppl):S15-23.
27. McFarland LV. Meta-analysis of probiotics for the prevention of traveler's diarrhea. *Travel Med Infect Dis* 2007; 5:97-105.
28. Bertolami MC, Faludi AA, Batlouni M. Evolution of the effects of a new fermented milk product (Gaio) on primary hypercholesterolemia. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53:97-101.
29. Gilliland SE, Nelson CR, Maxwell C. Assimilation of cholesterol by *Lactobacillus acidophilus*. *Appl Environ Microbiol* 1985; 49:377-81.
30. Pereira D, Gibson GR. Cholesterol assimilation by lactic acid bacteria and bifidobacteria. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68:4689-93.
31. Flosch MH, Walker WA, Guandalini S, et al. Recommendations for probiotic use. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42:(Suppl 2): S104-8.
32. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet* 1990; 336:1519-23.
33. 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.
34. Verdu EF, Bercik P, Bergonzelli GE, et al. *Lactobacillus paracasei* normalizes muscle hypercontractility in a murine model of postinfective gut dysfunction. *Gastroenterology* 2004; 127:826-37.
35. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Färkkilä M, Korpele R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:387-94.
36. Sinn DH, Song JH, Kim HJ, et al. Therapeutic effect of *Lactobacillus acidophilus*-SDC 2012, 2013 in patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci* 2008; 53:2714-8.
37. Cui HH, Chaen CL, Wang JD, et al: Effects of probiotic on intestinal mucosa of patients with ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2004; 10:1521-5.
38. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-6.
39. Ervede Ö, Tıraş Ü, Çamurdan MO, Tanyer G, Dallar Y. Çocuk yaş grubunda antibiyotiğe bağlı ishallerde *Saccharomyces boulardii*'nin profilaktik etkisi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2002; 11:121-5.
40. Pant AR, Graham SM, Allen SJ, et al. *Lactobacillus GG* and acute diarrhea in young children in the tropics. *J Trop Pediatr* 1996; 42:162-5.

41. Shornikova AV, Isolauri E, Burnakova L, Lukovnikova S, Vesikari T. A trial in the Karelian Republic of oral rehydration and *Lactobacillus* GG for treatment of acute diarrhea. *Acta Paediatr* 1997; 86:460-5.
42. Szajewska H, Kotowska M, Murkiewicz JZ, Armanska M, Mikolajczyk W. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. *J Pediatr* 2001; 138:361-5.
43. Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Use of probiotics for prevention of radiation induced diarrhea. *World J Gastroenterol* 2007; 13:912-5.
44. Castagliuolo I, Riegler MF, Valenick L, LaMont JT, Pothoulakis C. *Saccharomyces boulardii* protease inhibits the effects of *Clostridium difficile* toxins A and B in human colonic mucosa. *Infect Immun* 1999; 67: 302-7.
45. Aiba Y, Suzuki N, Kabir AM, Takagi A, Koga Y. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:2097-101.
46. Coconnier MH, Lievin V, Hemery E, Servin AL. Antagonistic activity against helicobacter infection in vitro and in vivo by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Appl Environ Microbiol* 1998; 64:4573-80.
47. Kabir AM, Aiba Y, Takagi A, Kamiya S, Miwa T, Koga Y. Prevention of *Helicobacter pylori* infection by lactobacilli in a gnotobiotic murine model. *Gut* 1997; 41:49-55.
48. Midolo PD, Lambert JR, Hull R, Luo F, Grayson ML. In vitro inhibition of *Helicobacter pylori* NCTC 11637 by organic acids and lactic acid bacteria. *J Appl Bacteriol* 1995; 79:475-9.
49. Canducci F, Armuzzi A, Cremonini F, et al. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14:1625-9.
50. Felley CP, Cortesey-Theulaz I, Rivero JL, et al. Favourable effect of an acidified milk (LC-1) on *Helicobacter pylori* gastritis in man. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:25-9.
51. Michetti P, Dorta G, Wiesel PH, et al. Effect of whey based culture supernatant of *Lactobacillus acidophilus* (*johnsonii*) La1 on *Helicobacter pylori* infection in humans. *Digestion* 1999; 60:203-9.
52. Ohashi Y, Nakai S, Tsukamoto T, et al. Habitual intake of lactic acid bacteria and risk reduction of bladder cancer. *Urol Int* 2002; 68:273-80.
53. Gan BS, Kim J, Reid G, Cadieux P, Howard JC. *Lactobacillus fermentum* RC-14 inhibits *Staphylococcus aureus* infection of surgical implants in rat. *J Infect Dis* 2002; 185:1369-72.
54. Olah A, Belagyi T, Issekutz A, Gamal ME, Bengmark S. Randomized clinical trial of specific *Lactobacillus* and fiber supplement to early enteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002; 89:1103-7.
55. Cadieux PA, Burton J, Devillard E, Reid G. *Lactobacillus* by-products inhibit the growth and virulence of uropathogenic *Escherichia coli*. *J Physiol Pharmacol* 2009; 60 (Suppl 6): S13-8.
56. Pascual L, Ruiz F, Giordano W, Barberis IL. Vaginal colonization and activity of the probiotic bacterium *Lactobacillus fermentum* L23 in a murine model of vaginal tract infection. *J Med Microbiol* 2010; 59(Suppl 3): S360-4.
57. Hillier SL. The vaginal microbial ecosystem and resistance to HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1998; 14 (Suppl 1): S17-21.
58. Klebanoff SJ, Coombs RW. Viricidal effect of *Lactobacillus acidophilus* on human immunodeficiency virus type 1: possible role in heterosexual transmission. *J Exp Med* 1991; 174:289-92.
59. Martin HL, Richardson BA, Nyange PM, et al. Vaginal lactobacilli, microbial flora, and risk of human immunodeficiency virus type 1 and sexually transmitted disease acquisition. *J Infect Dis* 1999; 180:1863-8.
60. Chang TL, Chang CH, Simpson DA, et al. Inhibition of HIV infectivity by a natural human isolate of *Lactobacillus jensenii* engineered to express functional two domain CD4. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 30:100:11672-7.
61. Wagner RD, Pierson C, Warner T, et al. Biotherapeutic effects of probiotics bacteria on candidiasis in immunodeficient mice. *Infect Immun* 1997; 65:4165-72.
62. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:1604-10.
63. Majamaa H, Isolauri E. Evaluation of the gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:985-90.
64. Kalliomäki M, Antoine JM, Herz U, Rijkers GT, Wells JM, Mercenier A. Guidance for substantiating the evidence for beneficial effects of probiotics: prevention and management of allergic diseases by probiotics. *J Nutr* 2010; 140:713-21.
65. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357:1076-9.
66. Çağlar E, Kargul B, Tanboga I. Bacteriotherapy and probiotics role on oral health. *Oral Diseases* 2005; 11:131-7.

67. Comelli EM, Guggenheim B, Stingele F, Neeser JR. Selection of dairy bacterial strains as probiotics for oral health. *Eur J Oral Sci* 2002; 110:218-24.
68. Çağlar E, Sandalli N, Kuscu OO, Durhan MA, Pisirciler R, Caliskan EA, Kargul B. Viability of fibroblasts in a novel probiotic storage media. *Dent Traumatol* 2010; 26:291-5.
69. Ohishi A, Takahashi S, Ito Y, et al. Bifidobacterium septicemia associated with postoperative probiotic therapy in a neonate with omphalocele. *J Pediatr* 2010; 156:679-81.
70. Land MH, Rouster-Stevens K, Woods CR, Cannon ML, Cnota J, Shetty AK. Lactobacillus sepsis associated with probiotic therapy. *Pediatrics* 2005; 115:178-81.
71. Madsen K. Probiotics in critically ill patients. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42 (Suppl 3): S116-8.