

Probiyotikler ve Gastrointestinal Sağlığa Etkileri

Oğuz GÜRSOY(*), Özer KINIK(*), İbak GÖNEN(**)

(* Ege Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Bölümü, Bornova, İzmir

(**) Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD, Isparta

ÖZET

İnsan sağlığı ve gastrointestinal mikroflora arasındaki ilişkiler son yıllarda üzerinde çok durulan bir konudur. Birey gastrointestinal florasının dengesinin çeşitli sebeplerle bozulması rotavirüs diyaresi, antibiyotik kullanımıyla ortaya çıkan diyare, seyahat diyaresi ve kolon kanseri gibi çeşitli gastrointestinal hastalıklarla sonuçlanabilmektedir. Fonksiyonel gıdalar en basit şekilde temel beslenmenin yanında sağlık yararları olan gıdalar olarak tanımlanmaktadır. Söz konusu fonksiyonel ürünlerin oldukça önemli bir kısmını probiyotikler oluşturmaktadır. Probiyotikler, intestinal mikrobiyal dengeyi sağlayarak ve geliştirerek konak sağlığına yararlı etkiler sağlayan canlı mikrobiyal gıda katkılarıdır. Probiyotik tüketiminin yararlı etkilerinin gösterilmesi için yapılan araştırmalar, intestinal sağlığın geliştirilmesi, immün sistemin modülasyonu, laktoz intoleransı ve konstipasyon semptomlarının hafifletilmesi ve kanser risklerinin azaltılması konularına yönelmiştir. Bu makalede probiyotik bakterilerin gastrointestinal sağlık üzerine etkileri yeni literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gastrointestinal sistem, probiyotik, diyare, kanser, immün sistem

SUMMARY

Probiotics and Their Effects on Gastrointestinal Health

The interactions of the gastrointestinal microflora with human health has been the subject of considerable debate in recent years. Disruption of the ecologic equilibrium of the normal intestinal flora may result in gastrointestinal diseases such as rotavirus diarrhea, antibiotic associated diarrhea, traveller's diarrhea and colon cancer. Functional foods, which are used in prevention and treatment of some intestinal diseases, are defined as "foods that may provide health benefits beyond basic nutrition". Probiotics are constituted an important part of functional foods. Probiotics are live microbial food supplements that beneficially affect the host by improving its intestinal microbial balance. Some of the claims for which research supports a beneficial effect of probiotic consumption include: improving intestinal tract health, enhancing the immune system, reducing symptoms of lactose intolerance and constipation, and reducing risk of certain cancers. This article discusses the impact of probiotic bacteria on different gastrointestinal diseases from a wide perspective by using new literature data.

Key words: Gastrointestinal tract, probiotic, diarrhea, cancer, immun system

GİRİŞ

"Probiyotik" Yunanca'da "yaşam için" anlamına gelen ve uzun yıllardan beri çeşitli şekillerde kullanılan bir kelimedir (1). "Probiyotik" terimi ilk olarak 1954 yılında Ferdinand Vergin tarafından antibiyotik ve flora üzerinde etkili diğer antimikrobiyal maddelerin patojen olmayan bakterilerin yararlı ("Probiotika") etkileriyle ilişkisinin anlatıldığı "Anti- und Pro-

biotika" isimli makalede kullanılmıştır (2). 1965 yılında Lilly ve Stillwell tarafından protozotlar tarafından üretilen ve ortamdaki diğer mikroorganizmaların gelişmesini teşvik eden maddeler dikkate alınarak probiyotikler, "diğer mikroorganizmaların gelişmesini stimüle eden mikroorganizmalar" olarak tanımlanmıştır (3). Yine ilk olarak hayvan büyümesini destekleyici yem katkısı olarak 1970'li yıllarda kullanılmış ve "hayvanların intestinal mikrobiyal dengesini geliştirerek onlara yararlı olan canlı mikrobiyal yem katkıları" olarak tanımlanmışlardır (4). Pro-

İletişim : Oğuz Gürsoy
e-posta ogursoy@yahoo.com

biyo-tiklerin en çok kabul gören tanımları Roy Fuller tarafından 1989 yılında “tüketici sağlığına bireylerin intestinal mikrobiyal dengesini koruyarak veya geliştirerek yararlı olan canlı mikrobiyal gıda katkılarıdır” şeklinde yapılmıştır (5). Bu tanım 1998 yılında Salminen ve ark. (6) tarafından “insan ve hayvanların sağlığını geliştirmek için tasarlanan gıda, yemler yada besinsel katkılardaki canlı mikrobiyal preparatlar” olarak değiştirilmiştir

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan probiyotikler laktobasillerdir (7). Buna gerekçe olarak probiyotiklerin olumlu etkilerine ait ilk bilimsel teorilerin laktobasiller ile ilgili olması gösterilmektedir (7, 8). 1903 yılında “fagosit” teorisi ile Nobel Ödülü alan Rus biyolog Elie Metchnikoff, yaşlanmanın bağırsaklardaki bakterilerin neden olduğu kronik-pütrefaktif bir zehirlenme olduğunu ileri sürmüştür. Metchnikoff, günlük diyetlerinin düzenli bir parçası olarak laktobasil içeren yoğurt yiyen Bulgar’ların fark edilir derecede uzun ömürlü oldukları bulgusuna dayanarak laktik asit bakterilerinin ömrü uzattıkları yolundaki teorisini ileri sürmüştür. O günlerde bağırsak sistemindeki zararlı bakterilerin sayısının, laktik asit bakterilerinin enjeksiyonu yolu ile azaltılabileceği teorisi insanlarda bir duyarlılık yaratmış ve bunun bir sonucu olarak yoğurt tüm dünyada popüler bir gıda maddesi durumuna gelmiştir (8, 9).

Probiyotik olarak kullanılacak mikroorganizmaların sahip olması gereken çeşitli özellikler Tablo 1’de verilmiştir (7, 10, 11). Bu özelliklerden belki de en önemlisi gastrointestinal sistem boyunca canlılıklarını korumalarını sağlayan düşük pH, safra tuzları ve

pankreatik enzimlere olan dirençleridir. İntestinal mukozaya yüzeyindeki reseptörlere bağlanabilme, immün modülasyonun sağlanması, patojenlerin reseptörlere tutunmasını önleme, çeşitli nedenlerle hasar görmüş mukozanın iyileştirilmesi ve kısa süreli kolonizasyonun uzatılması için önemlidir. Probiyotiklerin insan orijinli olması spesifik sağlık yararlarını gösterebilmeleri ve konak ile diğer muhtemel ilişkileri için gerekli olabilir. Yine probiyotiklerin insan sağlığına herhangi bir zarar vermemesi yani kullanım güvenliğine sahip olması gerekmektedir. Zira son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı probiyotik mikroorganizmaların (*Lactobacillus rhamnosus*, *L. paracasei* gibi) potansiyel patojeniteleri tespit edilmiş ve ürün hazırlanmasında kullanılacak probiyotik mikroorganizmaların bu açıdan dikkatle değerlendirilmesi gerekliliğine dikkat çekilmiştir (12). Konu ilgili olarak 1995 yılında yapılan Laktik Asit Bakterileri Endüstriyel Platformu Uluslararası Toplantısı’nda sadece probiyotik özellikleri gösterilmiş olan bakteri suşlarının gıda katkısı olarak kullanımları önerilmiştir (13, 14). Yine FAO/WHO tarafından insan tüketimi için kullanılacak probiyotik mikroorganizmaların sağlığa yararlı etkilerinin gösterilmesi ve bunların GRAS (genel olarak güvenli bilinen) statüsünde olması gerektiği bildirilmektedir (15).

Tablo 1. Probiyotiklerin başlıca özellikleri

Özellik	Yarar
Pankreatik enzimler, asit ve safra tuzlarına direnç	o İntestinal sistemde canlılığı sürdürülebilir
İntestinal mukozaya tutunabilme	o İmmün sistemin modülasyonu
	o Patojenlerin tutunmasını önleme
	o Hasarlı mukozanın iyileştirilmesi
	o Kısa süreli kolonizasyonun uzatılması
	o Konakçı ile spesifik interaksiyonlar
İnsan orijinli olma	o Olası sağlık etkilerinin doğrulanması
Dokümanite edilmiş sağlık yararları	o Tüketici için sağlık riskinin olmaması
Güvenlik	o Stabilite
İyi teknolojik özellikler	o Endüstriyel düzeyde üretilebilir
	o Oksijene toleran

İntestinal Mikroflora ve Fonksiyonu

İnsan vücudunda bulunan solunum sisteminin yüzey alanı yaklaşık bir futbol sahası büyüklüğünde iken, gastrointestinal sistemin alanı yaklaşık bir tenis kortu (200-250 m²) büyüklüğündedir (16). Yine bağırsak lümenindeki mikrobiyal hücre sayısı insan vücudundaki ökaryotik hücre sayısının yaklaşık 10 katı kadardır (17). Gastrointestinal sistemin mukoza yüzeyi akciğer yüzeyinden daha küçük olmasına karşın fonksiyonu komplekstir. İnsanın normal intestinal florası intestinal içeriğin gramı başına yaklaşık 10¹² mikroorganizmadan oluşmaktadır ve bu flora 400'ün üzerinde bakteri türünü içermektedir (18,19). Söz konusu bakteri florasının büyük bir bölümünü anaerob bakteriler oluşturmaktadır. İnsan ve hayvanlarda intestinal floradaki önemli bakteri cinsleri, toplam anaerob bakteri sayısının sırasıyla % 30 ve %20'sini oluşturan, Bacteroides ve Bifidobacteria cinsleridir (6).

İntestinal mikrofloranın başlıca rolü, bağırsak sisteminin üst kısımlarında sindirilemeyen karbonhidratları enerji kaynağı olarak kullanmaları ve dolayısıyla fermente etmeleridir. Fermentasyon için kullanılan başlıca substratlar üst gastrointestinal sistemde sindirilemeyen karbonhidratlardır. Bu substratlar, selüloz, hemiselüloz, pektinler ve gumlar gibi çözünmeyen polisakkaritler ile nişastadan oluşmaktadır. Fermentasyonda kullanılabilen diğer karbonhidrat kaynakları, sindirilemeyen oligosakkaritler, çeşitli şekerler ve şeker alkolleridir. Bunların dışında, proteinler ve amino asitler de kolon mikroflorasının gelişiminde etkili olabilmektedir. Bu tip azotlu bileşikler ise çoğunlukla bakterilerin lizisi sonucu açığa çıkan bakteri proteinleri ve yanı sıra elastin, kollojen ve albümin oluşturmaktadır. Pankreatik enzimler ise bu tip bileşiklerden azot oluşumunu sağlamaktadır. Bakteri sekresyonları, lizis ürünleri, deforme olmuş epitel hücreleri ve müsinler de fermentasyon substratları olarak kalın bağırsaktaki mikrobiyal florayı oluşturan mikroorganizmaların fermentasyonda oynadığı rolün dışında çok sayıda farklı mekanizma ile insan sağlığına katkıda bulunmaktadır. İntestinal mikrofloranın gelişimi gastrointestinal sistemi istila eden patojen bakterilere karşı koruma sağlayan bariyerin temel kaynağını oluşturmaktadır. Bağırsak immün sistemi ile beraber intestinal mikrofloranın

kompozisyonu koruyucu bir fonksiyon için dirençli bakterilere izin verir. Bunların yanında bağırsak mikroflorası vitamin sentezi (özellikle B grubu vitaminler ve K vitamini) ve yabancı bileşiklerin (xenobiotikler) metabolize edilmesi için de son derece önemlidirler (6, 20).

Kompleks karbonhidratların kolonda intestinal bakteriler tarafından fermente edilmesi sonucunda kısa zincirli yağ asitleri (KZYA) ile H₂, CO₂ ve metan gazları oluşmaktadır (6, 18). Fermentasyon sonucu oluşan başlıca kısa zincirli yağ asitleri olarak asetat, propionat ve bütirat iken fermentasyonun diğer önemli yan ürünleri laktat, etanol, süksinat, format, valerat ve kaproat olara karşımıza çıkmaktadır. İzobütirat, 2-metil bütirat ve izovalerat gibi dallanmış zincirli yağ asitleri de amino asit katabolizmasının ürünleri olarak kolonda oluşabilmektedir. Bunların dışında proteinlerin bakterilerce metabolizma edilmesiyle ortaya çıkan diğer yan ürünler toksik özelliklere sahip NH₃, fenoller, indoller ve aminlerdir (6).

Fermentasyon sonucu oluşan bütün KZYA'lar bağırsağın son kısımlarında hızlı bir şekilde absorbe edilmekte (6, 18) ve bu durum tuz ve su absorpsiyonunu stimüle etmektedir. Ardından KZYA'lar bağırsak epitel hücreleri, karaciğer ve kaslarda metabolize edilmekte, bundan dolayı neredeyse idrarda hiç bulunmamakta ve dışkıda da çok düşük miktarlarda bulunmaktadırlar. KZYA'nin en önemli özelliklerinden birisi intestinal epiteldeki beslenmeyle ilgili etkileridir. KZYA'nin beslenme ile ilgili karakteristikleri özellikle enteral ve paranteral yollarla beslenen hastalar ve patojen bakterilere karşı mukozal savunma bariyerinin devamlılığını sağlama açısından önem taşımaktadır (6).

İntestinal floradaki söz konusu bakteriler intestinal mukoza ile stabil bir ekosistem oluşturmaktadır. Bu denge, dışarıdan gelen mikroorganizmaların eliminasyonunu sağlayan "kolonizasyon direnci"ni sağlar (21). Herhangi bir antibiyotik tedavisi, potansiyel patojen mikroorganizmaların varlığı, Clostridium difficile'nin fazla miktarda gelişimi gibi bazı olaylar intestinal mikrofloranın dengesini değiştirmektedir. Bu değişim antibiyotik kullanımına bağlı diyare (AAD), gastroenterit, akut diyareler, rotavirüs diya-

resi, seyahat diyaresi, pelvik radyoterapi uygulamasına bağlı diyare gibi birçok gastrointestinal hastalar ve fonksiyon bozuklukları ile sonuçlanabilmektedir.

Laktoz İntoleransı

Dünya üzerindeki yetişkinlerin yaklaşık 2/3'ü laktoz intoleransından (yada laktozun sindirilememesinden) dolayı sıkıntılar yaşamaktadır. Laktoz intoleransı özellikle Afrika ve Asya da sık görülen bir rahatsızlık iken Avrupa'da laktoz intoleransı görülme sıklığı ülkelere göre %2'den (İskandinavya) %70'e kadar (Sicilya) değişim göstermektedir (22). Bilindiği gibi laktoz (O-β-D-galaktopiranozil-(1→4)-β-D-glukopiranoz) yalnızca sütte bulunan ve galaktoz ve glukoz moleküllerinin β(1→4) glikozidik bağı ile bağlanması sonucu oluşan indirgen bir disakkarittir (23). İnek sütünün laktoz içeriği ortalama 45 g/litre iken anne sütünde bu değer 70 g/litre'dir. Laktozun sindirilebilmesi için öncelikle aktif olarak absorbe edilebilen galaktoz ve glukozu hidrolize olması gerekmektedir. Başlıca intestinal laktaz (laktozaz), laktaz-florizin hidrolaz (LPH) (EC 3.2.1.23-3.2.1.62) olup bu enzim özellikle ince bağırsağın üst kısımlarındaki enterositlerin yüzeyindeki brush border'ın (bağırsak epiteli yüzeyindeki fırça kılı biçimindeki yapılar) integral bir glikoproteindir. Söz konusu temel laktazın sentezinden sonra ilgili enzim glikolizasyon ve kısmi proteoliz ile hücre içinde değişime uğramakta ve ardından brush border'ın dış yüzeylerine transfer olmaktadır. Laktaz-florizin hidrolazın en aktif olduğu kısım jejunumdur. Yetişkinlerdeki laktoz intoleransının en sık görülen şekli "yetişkin tipi hipolaktazya" (adult type hypolactasia) dır. Bu durum, yaş ile birlikte laktaz-florizin hidrolaz seviyesinin fizyolojik olarak düşmesinden kaynaklanmaktadır (24). Öte yandan bazı sindirim sistemi hastalıkları (akut gastroenterit, giardiyaz ya da askaryaz gibi parazit hastalıkları, Crohn hastalığı, Çölyak hastalığı, radyasyona bağlı bağırsak iltihabı, Karsinoid sendrom, Whipple sendromu, Kwashiorkor, kemoterapi ve bazı kanser türleri) ya da antibiyotik kullanımı gibi bazı terapi tipleri de bağırsak mukozasının normal yapısını bozarak sekonder laktaz eksikliğine neden olabilmektedir (25, 26, 27).

Eğer bağırsaklarda laktaz aktivitesi yoksa ya da düşükse sindirilmeden kalan laktoz osmotik dengeyi

bozarak bağırsak içinde sıvı ve elektrolit birikmesine neden olur. Genişleyen bağırsaklarda hareketlilik artar ve ishal ortaya çıkar. Öte yandan serbest halde yıkılmadan kalın bağırsaklara ulaşan laktoz buradaki bakteriler tarafından fermentasyona uğrar ve hidrojen, metan ve karbondioksit gazları ortaya çıkar (27). Fazla miktardaki hidrojen hem ishali artırır hem de gaz ve şişkinlik başta olmak üzere diğer sindirim sistemi yakınmalarına yol açar. Laktoz intoleransının başlıca belirtileri, aşırı gaz, şişkinlik, bulantı ve sulu ishal gibi sindirim sistemi yakınmalarıdır (6, 27). Yakınmalar laktoz içeren besinleri aldıktan 30-120 dakika sonra ortaya çıkar. Bazı kişilerde yakınmalar fazla miktarda laktoz aldıktan sonra ortaya çıkarken düşük konsantrasyonlarda (örneğin 1 bardak süt alımı) yakınma görülmeyebilir (27).

Laktoz intoleransındaki yararlı etkileri nedeniyle üzerinde en çok durulan probiyotik ürün yoğurttur. Savaiano ve ark. (28) laktoz intoleranslı kişilerde laktozun yoğurttan, süte göre daha kolay absorbe edilebildiğini belirlemiş ve bu durumun muhtemel nedeninin yoğurt bakterileri tarafından laktozun intraluminal sindirimi olduğunu bildirmişlerdir. Ouweland ve ark. (7) yoğurtta bulunan bakterilerin, sindirimi takiben ince bağırsakta safra tuzlarının etkisiyle lize olması sonucu bakteriyel laktazın serbest kalarak laktozu metabolize ettiğini bildirmekteledir. Zubillaga ve ark. (29) probiyotik olarak Lactobasil içeren ürünlerin tüketiminin beta-glukoronidaz, nitroredüktaz ve azonitroredüktaz gibi fekal bakteri enzimlerinin aktivitesini azalttığını rapor etmişlerdir. Buna bağlı olarak da kolon mikroflorasının hızlı bir şekilde adapte olarak ince bağırsakta sindirilemeyen laktozun büyük bir bölümünü metabolize edebileceği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada B. longum ve Enterococcus durans'ın klinik preparasyonlarının uzun süreli olarak hastalara verilmesinin laktoz intoleranslı hastalarda semptomları iyileştirdiği bulunmuştur (30). Bifidobakteriler ve diğer probiyotik bakterilerin bulunduğu süt ürünlerinin tüketimi sırasında ortaya çıkan bakteriyel β-galaktozidaz enzimi ile laktozun bağırsak sisteminde parçalanması laktoz intoleransını hafifletmekte ya da önleyebilmektedir (19, 24). Bununla beraber yapılan bir çok çalışmada, fermente süt ürünleriyle birlikte alınan bazı laktik asit bakterilerinin laktaz intoleransını hafifletici etki-

lerinin bulunmadığı yönündeki bulgular da unutulmamalıdır (24). Zira *L. rhamnosus* gibi bazı probiyotik bakteriler laktozu fermente edememektedir (7).

Diyare

Diyare (ishal), bağırsakta peristaltik hareketlerin artması, emilimin azalması ve/veya sekresyonun artması sonucu dışkı miktarının fazlalaşması ile günlük dışkı sayısının artması ve dışkı kıvamının bozularak yumuşak ve sulu bir görünüm alması olarak tanımlanmaktadır. Günde 3 defadan fazla sulu dışkılama ishal olarak kabul edilmektedir. Yalnızca sık dışkılama, kıvam bozuk değilse ishal sayılmaz. Ülkemizde infeksiyonlar ishallerle yol açan nedenlerin başında gelmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde 0-2 yaş arası çocuklarda akut ishallerin yaklaşık %50'sini rotavirüs, %25'ini *Escherichia coli*, %10'unu *Salmonella* ve *Shigella* infeksiyonları oluşturmaktadır (31). 1980'li yıllarda dünya genelinde (Çin ve Latin Amerika hariç) 4.6 milyon kişinin ölüm nedeni olan diyarenin kontrolü için sonraki yıllarda büyük gayret sarf edilmiştir. Günümüze kadar yapılan çalışmaların bir sonucu olarak 1980'li yıllarda 4.6 milyon olan 5 yaş altındaki çocuklarda diyareye bağlı ölümlerin sayısının günümüzde yaklaşık 1.5 milyona düştüğü tahmin edilmektedir. İlk olarak 1979'da uygulanmaya başlanan oral rehidrasyon terapisi, sonraki yıllarda diyareli hastalıkların kontrolü için uygulanan programlarda önemli bir yer bulmuştur (32). Konunun önemine binaen, son yıllarda diyareli hastalıkların önlenmesi ve tedavinde probiyotiklerin kullanım potansiyellerinin değerlendirilmesine olan ilgi de artmıştır.

Genel olarak probiyotiklerin diyarenin önlenmesi ve tedavisindeki rolleri ile ilgili potansiyel mekanizmalar; (i) immün sistemin uyarılması, (ii) intestinal epitel hücrelerdeki reseptörlere bağlanma ve besin öğeleri için patojenlerle yarış, (iii) nisin gibi bakteriosinlerin etkisi (elaboration), (iv) luminal pH'daki düşme ve (v) mukus üretiminin desteklenmesi olarak sıralanabilmektedir (33). Bu noktada, patojen bakterilerin müsinaz üretme kapasitesine sahip olması, viral diyarede probiyotik tedavisinin üstünlüğünü kısmen açıklayabilecek bir veridir (33).

Rotavirüs infeksiyonu durumunda klinik olarak, intestinal mukoza kısmen zayıflamakta ve gastrointes-

tinal floranın normal dengesi bozulmaktadır. Bu durum iki aşamada diyarenin meydana gelmesine neden olmaktadır. Bunlardan birinci safha ozmotik diyare iken ikincisi aşırı bakteriyel gelişmedir. Diyare tedavisi oral rehidrasyon ve probiyotik mikroorganizma kombinasyonlarının kullanılmasını kapsamaktadır (4). Akut rotavirüs diyaresinin önlenmesi ve tedavisiyle ilgili olarak hayvanlarda yapılan çalışmalarda probiyotiklerin yararlı etkileri olduğu bulunmuş, yine çocuklarda yapılan klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar alınmıştır (16). Freitas ve ark. (34,35) probiyotik bakterilerin intestinal hücrelerdeki rotavirüs infeksiyonunun oluşumuna etkisi ve moleküler mekanizması üzerine çalışmışlardır. HT-29 MTX hücreleri *L. casei* DN-114 001'in gelişiminden sonra elde edilen kültür süpernatantları ile inkübe edildiğinde rotavirüs infeksiyonunun çok önemli bir şekilde inhibisyonu tespit etmişlerdir. Çalışmaların sonunda araştırmacılar, ilgili probiyotik bakterinin rotavirüsler üzerine başlıca etki mekanizmasının, bakteriye ait çözünen faktörlerin bağırsak yüzeyindeki glikolizasyonu değiştirme (teşvik etme) kabiliyetinde olması ve bu nedenle rotavirüs reseptörünün yapısını değiştirmelerine bağlamışlardır. *Lactobacillus GG*'nin (LGG) rotavirüs diyaresi üzerine etkileri çok çalışılmıştır. 1-36 aylık toplam 287 çocuk üzerinde (140 çocuk plasebo grubu ve 147 çocuk LGG grubu), 10 Avrupa ilkesindeki 13 merkezde yürütülen bir araştırma projesinde, akut diyare vakalarında LGG kullanımının diyare üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışma sonucunda LGG verilen rotavirüs diyareli çocukların defekasyon süreleri 76.6 saatten 56.2 saate düşmüş ve sulu dışkılama sayısında önemli azalmalar belirlenmiştir. Ayrıca plasebo grubunda 7 günden daha uzun süren diyare vakası oranı %10.7 bulunmuş iken LGG grubunda bu oranın %2.7 olduğu belirlenmiştir (36). Saavedra ve ark. (37) tarafından yapılan çift körlü ve plasebo kontrollü bir çalışmada, *B. bifidum* (1.9×10^8 cfu/g toz bebek formülü) ve *Streptococcus thermophilus* (0.14×10^8 cfu/g toz bebek formülü) içeren bebek formülü ile beslemenin hastanede yatan çocukların geçireceği akut diyare için koruyucu olabileceği bildirilmiştir.

Finlandiya, İtalya, Polonya, Tayland, Pakistan, Estonya ve Peru gibi farklı coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalarla ilgili olarak yayınlanan çok sayıdaki

makalede, probiyotiklerin akut diyarelerin önlenmesindeki yararlı etkileri bildirilmiştir (38). Genel olarak yapılan çalışmalar, rotavirüs diyaresinin tedavisi ve önlenmesinde probiyotiklerin yararlı rolleri olduğunu göstermesine rağmen, söz konusu uygulamanın maliyetinin gözden kaçırılmaması oldukça önem taşımakta ve bu konuda çalışmaların yapılması gerekmektedir (32). Gelişmiş ülkelerde rotavirüs diyaresinin yoğun görüldüğü bölgelerde ve çocuklarda probiyotikler antidiyarel ajan olarak kullanılabilir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde probiyotiklerin bu amaçla kullanımları ekonomik problemler nedeniyle mümkün olma-yabilir.

Seyahat diyarelerinde antidiyarel ajan olarak probiyotiklerin kullanımı ile ilgili olarak farklı çalışmalar yapılmış (39,40,41,42) ve yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır. Ancak bu durum kullanılan probiyotik tür ve/veya suşlarının farklı olması, doz, probiyotiğin verilme şekli, seyahat şartları gibi birçok farklılıktan dolayı sürpriz bir sonuç olarak görülmemelidir. Oksanen ve ark. (39) tarafından yapılan çalışma, Türkiye'nin güneyindeki iki farklı noktaya seyahat eden 820 Finlandiya'lı turist üzerinde yürütülmüştür. Çalışmada turistlere dondurularak kurutulmuş *Lactobacillus GG* preparasyonu verilmesinin bütün yolculardaki diyare görülme sıklığını %5.5 oranında azalttığı belirlenmiş yine farklı noktalara giden gruplardan birinde probiyotik preparasyonun diyareden koruma oranının %39.5 olduğu bulunmuştur. Kollaritsch and Wiederman (40) *L. acidophilus* ve *E. faecium SF68*'in Avustralya'lı turistlerde seyahat diyaresi oluşuna karşı önemli derecede koruma sağladığını tespit etmişlerdir. Yapılan diğer bir çalışmada iki farklı askeri bölge arasında nakledilen 282 Britanya'lı askerin seyahat diyaresinden korunmasında *L. fermentum* ve *L. acidophilus*'un (tüketim dozu 1011 cfu/gün) ayrı ayrı etkileri incelenmiş ve her iki probiyotiğinde diyare oluşumuna karşı koruyucu bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (41). Marteau ve ark. (25) seyahat diyaresinin önlenmesi ve tedavisinde probiyotiklerin kullanımı ile ilgili olarak yapılan ve bazıları yukarıda özetlenen çalışmaların metodolojik hatalar içerdiğini ve olumlu etkiler için kanıtların oldukça yetersiz olduğunu bildirmektedir. Yukarıdaki çalışmaların sonuçları ve konu ile ilgili yapılan yorumlar değerlendirildiğinde, bazı probiyotik mikro-

organizmaların yararlı etkileri olmasına rağmen, konu ile ilgili kanıtların artırılması ve konunun farklı probiyotik preparasyonların farklı şartlarda kullanımı gibi değişik yaklaşımlarla irdelenerek aydınlatılması için çok sayıda klinik çalışmanın yapılması gerektiğini söyleyebiliriz.

Konstipasyon

Dışkının (feçes) kuru, şert, normalden az ve geç olarak dışarı atılması hali konstipasyon olarak tanımlanmaktadır (43). Konstipasyonda bu üç semptomda genellikle bir arada bulunur. Normalde feçesin kuru madde:su oranı 1:4 iken konstipasyonu olan bir kişide bu oran 1:3 civarındadır. Konstipasyon ya dışkının kolon içindeki ilerlemesinin gecikmesine veya dışkının rektumdan dışarı atılmasındaki gecikmeye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (43,44).

Konstipasyon batı tarzı diyet (bitkisel lif içeriği düşük diyet) ve glutensiz diyetle beslenenlerde ve yaşlılarda yaygın olarak görülen bir sağlık sorunudur (44). Yapılan çalışmalarda *L. acidophilus* NFCB 1748 (yoğurt içersinde), *L. casei* Shirota ve *Lactobacillus GG* (fermente peyniraltı suyu içeceği içersinde) kullanımının konstipasyonun tedavisinde ve semptomlarının hafifletilmesinde olumlu rolleri olduğu tespit edilmiştir (10). Ouwehand ve ark. (7), probiyotik *L. rhamnosus* ve *Propionibacterium freudenreichii* kombinasyonunun konstipasyon sorunu olan yaşlılarda defekasyon sıklığını arttırdığını ve fekal enzim (azoredüktaz) aktivitesini düşürdüğünü bildirmiştir. Klinik çalışmalarda probiyotik *B. animalis* DN-173 010 suşunu içeren fermente süt ürünlerini tüketenlerin büyük bir bölümünde feçesin bağırsaktan geçiş süresinin kıaldığı belirlenmiştir. 40 saatten daha uzun süreli toplam bağırsak geçiş süresine sahip yaşlı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, ilgili bifidobakteri suşunu içeren fermente sütü düzenli bir şekilde tüketenlerde geçiş (transit) süresi önemli derecede kıalmıştır (45). Yine konu ile başka bir çalışma 50 ila 75 yaş arası 200 yaşlı üzerinde yürütülmüştür. Orta düzey transit süresine sahip 100 kişiye (OTS=40-50 saat) ve yavaş transit süreli 100 kişiye (YTS > 50 saat) 2 hafta boyunca rastgele günlük 125 ve 250 g *B. animalis* DN-173 010 verilmiştir. Çalışma sonunda probiyotik preparasyon verilmesinin doz ile doğru orantılı olarak transit süresini önemli

derecede kısalttığı belirlenmiştir. Çalışmada probiyotik preparasyonun kesilmesinden sonra da uzunca bir süre pozitif etkilerin devam ettiği görülmüştür (46). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda da bazı probiyotik suşların tedaviden sonraki 3. haftada da kolondaki transit süresini kısalttığı belirlenmiştir. Bununla beraber kalın bağırsağın merkez parçası için transit süresindeki artış yalnızca kadınlarda gözlenmiştir (47). Kadınlarda belirlenen bu etki başka çalışmalarda da doğrulanmış ve ayrıca probiyotik tedavisinin fekal materyal ağırlığı, pH, bakteri kütleleri ya da safra asitleri üzerine etki etmediği de tespit edilmiştir. Ancak bu bulgular yalnızca bir bakteri suşunda elde edilmiştir ve bulgularla ilgili herhangi bir açıklayıcı mekanizma da belirtilmemiştir (48). Bundan dolayı bu sonuçları değerlendirerek net bir sonuca varmak oldukça güçtür.

İmmün Sistemin Uyarılması

İmmün sistemin bir parçası olan bağırsağa bağlı lenfoid dokular bağırsaktaki bakteriler ya da besinsel antijenlerle ilişki içersindedirler. Bu ilişkiler humoral (antikor yanıtına bağlı) ya da hücresele (T- ve B- hücrelerine bağlı) immün cevabın ortaya çıkması ile sonuçlanabilir. Hücresele fonksiyonun bir tedbiri olarak, T yada B hücrelerinin sayısı, sitokinlerin seviyesi, antikor seviyesi ve fagositik aktivite immün sistemin durumunu karakterize etmek için sıklıkla kullanılmaktadır (49,50).

Yapılan çalışmalarda oral yolla alınan laktik asit bakterilerinin intestinal mukozada bulunan T lenfositleri, CD4⁺ hücreleri ve antikor salgılayan hücrelerin sayılarını arttırdığı, lenfosit proliferasyonu, dalak ve 2 mitojenik cevabı, doğal öldürücü (killer) hücre aktivitesi, IL-1 (interlökin-1), TNF (tümör nekroz faktörü) ve IFN- γ (interferon- γ) üretimini arttırdığı ve yine antikor üretimi (IgA) ile fagositik aktiviteyi de arttırdığı belirlenmiştir (49,51,52,53,54,55,56,57). Probiyotikler tarafından immün cevabının bu yollarla arttırılması, patojen mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlara karşı direncin artmasını ve potansiyel olarak kanserin engellenmesini sağlamaktadır. Sekine (58) B. longum ve B. animalis'in fare peritonel hücrelerinde sitokinlerin (inflammatory cytokines) (IL-6, TNF- α) görev gelmesini teşvik ettiklerini belirlemiştir. Bir başka araştırmada L. casei

Shirota'nın (LcS) transplante edilebilen tümör hücreleri üzerinde antitümör ve antimetastatik etkilere sahip olduğu ve farelerde kimyasal maddelerle teşvik edilen karsinogenezi baskıladığı tespit edilmiştir. Çalışmada LcS'nin IFN- γ , IL-1 β ve TNF- α gibi çeşitli sitokinlerin üretimini arttırdığı ve bu durumun tümör gelişiminin inhibisyonu ile sonuçlandığı belirtilmiştir (59). Gönüllü insanlarda lökositler tarafından Escherichia coli'nin fagositozunun araştırıldığı diğer bir çalışmada, B. lactis Bb12 içeren fermente süt ürünü ile 3 hafta beslenmenin fagositozu arttırdığı belirlenmiştir (60). Maassen ve ark. (61) tarafından 8 laktobasil paranteral yolla verilen bir antijene karşı sistemik antikor cevapları ile beraber bağırsaktaki IgA üreten plazma hücrelerinin aktivasyonu ve bağırsak iltihabını önleyici sitokinlerin artışı açısından test edilmiştir. L. reuteri, L. brevis ve L. fermentum'un antijene karşı (TNP-tavuk gama globulin) IgG cevabını arttırdığı ve bunun yanında L. reuteri ile L. brevis'in ağız yoluyla alınmasının enflamatuvar yanıtı açan /Th1 sitokinlerinin ekspresyonunu teşvik ettiği belirlenmiştir. Son yapılan çalışmaların birinde olgunlaşmış koyun peynirinden izole edilen laktik asit bakterilerinin omurilik tümörü hücrelerinin canlılığının inhibisyonu yada uyarılması üzerine etkileri çalışılmıştır. İzole edilen L. plantarum CBL/J suşunun omurilik tümörü hücrelerinin canlılığını güçlü bir şekilde inhibe ettiği belirlenmiştir. L. plantarum CBL/J üç farklı N-nitrozamin'e [N-nitrozopirolidin (NPYR), N-nitrozodibütülamın (NDBA) ve N-nitrozopiperidin (NPIP)] karşı koruyucu etki göstermiş, en yüksek koruyucu etkinin NPIP'e karşı olduğu tespit edilmiştir. L. plantarum CBL/J sitokin üretimi bakımından test edildiğinde (TNF- α , interlökin-1 β ve interlökin-8), farklı koşullarda IL-1 β ve TNF- α üretimini arttırdığı görülmüştür (62).

İntestinal Tümörler ve Kolon Kanseri

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar fermente sütler ve peynir gibi süt ürünlerinin kansere karşı koruyucu bir etkisinin olduğunu göstermektedir. Süt ürünlerindeki başlıca koruyucu maddelerin, kalsiyum, süt proteinleri, konjuge linoleik asit (CLA), bütirik asit, izopalmitik asit ve sfingomiyelin gibi süt yağı bileşenleriyle, ürünlerde bulunan laktik asit bakterileri ve onların metabolitleri olduğu göz önünde bulundurul-

maktadır (19, 63, 64). Hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmaların ve in vitro araştırmaların bulguları probiyotik bakterilerin muhtemelen mutajenik ve genotoksik etkileri önlemeleri nedeniyle kanser riskini azalttığını göstermiştir (65). Bununla beraber probiyotik laktik asit bakterilerinin sağlığa yararlı birçok etkisi konusunda genel bir kanı oluşmasına rağmen probiyotiklerin tartışmaya açık en önemli etkileri antikanserijenik etkileridir. Laktik asit bakterilerinin kolorektal kanserler, göğüs kanseri ve mesane kanserleri üzerine etkileri çalışılmakla beraber üzerinde en çok çalışılan kanser türü kolorektal kanserlerdir. Kolorektal kanserler her yıl 190.000 yeni vaka ile Avrupa'da hastalıklardan ölümün en önemli ikinci nedenidir (66).

Probiyotik bakterilerin kolon kanseri üzerine etkilerinin incelendiği çok sayıda çalışma yapılmıştır ve yapılmaktadır. Şuana kadar deney hayvanları ve in vitro koşullarda yapılan çalışmalarda elde edilen kanıtlar oldukça umut vericidir. Konu ile ilgili yapılan araştırmaların birinde Reddy (67), sıçanlarda yaptığı çalışmalarda *B. longum*'un karaciğer ve ince bağırsak tümörlerinin şiddetini ve sıklığını azalttığını göstermiştir. Singh ve ark. (68) tarafından *B. longum*'un bağırsak tümörü üzerine inhibitör aktivitesi olduğu bildirilmiştir. Yapılan çalışmada, erkek F344 sıçanları *B. longum*'un liyofilize kültürünü %0 ve %2 (4×10^{10} canlı hücre/g diyet) oranında içeren diyet ile 2 hafta için beslemiştir. Aynı zamanda sıçanlara 2 haftalık periyotta haftada bir defa bağırsak tümörü oluşumunu teşvik eden azoksimetan (AOM) (15 mg/kg vücut ağırlığı) verilmiştir. Çalışma sonucunda elde edilen veriler, sıçanlara *B. longum*'un liyofize kültürünün verilmesinin, bağırsak tümörü şiddeti ve tümörün yayılmasını önemli derecede baskıladığını ve tümör hacmini küçülttüğünü göstermiştir.

Probiyotik laktik asit bakterileri tarafından kolon kanserinin inhibisyonu ile ilgili kesin mekanizmalar hala bilinmemektedir (66,69,70). Kolon kanseri ve laktik asit bakterileri arasındaki ilişkinin muhtemel mekanizmaları Tablo 2'de özetlenmiştir (19,66, 69,71).

Probiyotikler tarafından kolon kanserinin baskılanması ile ilgili açıklayıcı mekanizmalardan birisi konakçı immün sisteminin aktivasyonudur. Hosoi ve ark. (72) patojen olmayan ve son yıllarda bazı çalışmalarda probiyotik olarak değerlendirilen *Bacillus subtilis* ve *Bacillus subtilis* "natto" bakterilerinin insan kolon Caco-2 kanser hücreleri'ne karşı sitokin üretimine etkilerini incelemişlerdir. Çalışmada *Bacillus subtilis* "natto" bakterisinin hücre içi sinyal (haber) yolunu aktive ederek [örneğin nekrozis faktör-kappa B (NF- κ B)] intestinal epitel hücrelerindeki sitokin cevabını arttırdığı tespit edilmiştir (72). Probiyotik bakterilerin immün sistem üzerine etkileri ile ilgili benzer örnekler bir önceki başlık altında da özetlenmiştir.

Probiyotiklerin intestinal mikrobiyolojide neden oldukları kalitatif ve kantitatif değişimin en önemli nedeni ürettikleri antimikrobiyal maddelerdir. Probiyotiklerin sindirim sisteminin son kısımlarında yeterli sayıda bulunmaları *Salmonella*, *Shigella* ve enteropatojenik *Escherichia coli* gibi patojenlerin gelişimini engelleyebilmektedir. Bu durum, (i) zararlı bakterilere göre epitele bağlanma ve besin öğelerine ulaşmada daha hızlı davranmalarına ve (ii) istenmeyen bakterilerin gelişimini inhibe eden organik asitler ve diğer metabolitleri üretmelerine bağlanmaktadır (73). Bağırsak duvarındaki probiyotik bakterilerin varlığı *Escherichia coli*'ye karşı immüniteyi teşvik etmekte ve böylece enterik bakteriler tarafından epitel

Tablo 2. Probiyotik bakterilerin kolon kanseri üzerine muhtemel etki mekanizmaları

• Konak immün sisteminin aktivasyonu (immün cevabının artışı)
• Potansiyel karsinojenik bileşiklerin bağlanması yada yapısının bozulması
• İntestinal mikrobiyolojide kalitatif ve kantitatif değişim (mikroflora etkileri)
• Kalın bağırsakta antitümörojenik ve antimutajenik bileşiklerin üretimi
• İntestinal metabolik aktivitede değişim (prekarsinojenlerin karsinojenlere dönüşümünün engellenmesi)
• Kalın bağırsaktaki fizikokimyasal şartların değişimi (Düzelmiş intestinal geçirgenlik, toksin absorpsiyonunun önlenmesi yada gecikmesi, güçlenmiş intestinal bariyer mekanizmaları)
• Konak fizyolojisi üzerine etkiler

katmanın geçilmesinin önlenmesi desteklenmektedir. Bifidobakteriler, safra tuzlarını da çeşitli bakterilere karşı öldürücü etkileri olan serbest formlara parçalayabilmektedirler (74). Probiyotiklerin antimikrobiyal aktivitelerinde rol oynayan diğer bir mekanizma, daha önce açıklanan şekerleri fermente ederek asetik, formik ve laktik asit üretmeleridir. Bu organik asitlerden asetik asit laktik aside göre Gram negatif bakterilere karşı daha etkin bir antagonistik aktivite göstermektedir (20). Bu asitlerin üretimi bağırsak pH'sını düşürmekte, bazı patojen ve putrefaktif bakterilerin gelişimini engellemektedir. Bağırsak pH'sının kontrolü, aynı zamanda, bakteri toksinlerinin veya ishal, karaciğer hastalıklarına ve dolaşım sistemindeki bozukluklara neden olan fenol ve aminlerin üretimini de kısıtlamaktadır. Örneğin bifidobakteriler üreyi parçalayan bakterileri inhibe ederek amonyak üretimini baskılayabilmektedirler (73, 75).

Bilindiği gibi bir çok yabancı bileşik bağırsak sistemine girmeden önce karaciğerde glukuronit oluşumu yoluyla detoksifiye edilmektedir. Bakteriyel β -glukuronidaz birçok glukuroniti bu bileşiklerin sahip olduğu geniş substrat aktivitesinden dolayı hidrolize etme yeteneğine sahiptir. Bu nedenle söz konusu fekal enzime sahip bakteriler karsinogen bileşiklerin intestinal lümeninde serbest kalmasına neden olabilir (66, 69). Yapılan çalışmalarda ilginç bir şekilde oral yolla alınan laktik asit bakterilerinin ilgili enzim aktivitesini azalttığı belirlenmiştir. Örneğin Zubillaga ve ark. (29) probiyotik Laktobasilleri içeren ürünlerin tüketiminin beta-glukuronidaz, nitroreduktaz ve azonitroreduktaz gibi fekal bakterilerin enzimlerinin aktivitesini azalttığını bildirmektedir. Laktik asit bakterileri tarafından gösterilen ilgili aktivite gönüllü insanlarda yapılan çalışmalarla da doğrulanmıştır (76).

Probiyotik bakteriler intestinal sistemde oluşan potansiyel kanserojenik bileşikler farklı yollarla inhibe edebilmektedir. Bağırsak duvarında kolonize olan bakteri hücreleri bağırsaktaki bağlı/serbest (biyolojik olarak kullanılabilen) toksin oranını belirleyen önemli bir faktördür (66). Genellikle et tüketiminin yoğun olduğu batı tarzı diyetlerde bulunan mutajenik bileşikler in vitro şartlarda laktik asit bakterileri tarafından bağlanabilmektedir. Bağlanmada bakterilerin hücre duvarı pepti-doglikanları ile polisakkaritler

önemli rol oynamaktadır (77). Söz konusu durum bileşiğin mutajenitesini azaltabilmektedir (69). Bu konuda özellikle Zhang ve Ohta (78) tarafından yapılan ve laktik asit bakterilerinin sıçan ince bağırsağından 3-amino-1,4-dimetil-5H-pirido[4,3-b]indol emilimini azaltabileceği yönündeki bulgusu önemli bir adım taşı olarak değerlendirilmektedir. Daha yakın zamanda diyetle alınan bazı karsinogenlerin (benzo[a]piren, aflatoxin B1) ve pişmiş gıdalarda bulunabilen karsinogen bileşiklerin (2-amino-3-metil-3H-imidazo[4,5-f]quinolin, 2-amino-3,4-dimetilimidazo[4,5-f]quinolin, 2-amino-3,8-dimetilimidazo[4,5-f]-quinoksalin, 5-fenil-2-amino-1-metilimidazo [4,5-f]piridin ve 3-amino-1-metil-5H-pirido[4,3-b]indol) laktik asit bakterileri tarafından bağlanma potansiyelleri çalışılmıştır. Bağlanma derecesinin özellikle pH'ya ve karsinogenle bakterinin etkileşim süresine bağlı olduğu ve *B. longum* ve *L. acidophilus*'un benzo[a]piren ve 3-amino-1-metil-5H-pirido[4,3-b]indol'u in vitro şartlarda oldukça etkili bir şekilde bağladığı belirlenmiştir. Ancak farelerde yapılan çalışma sonucunda karsinogenlerin vücuttaki dağılımı yada karaciğerdeki genotoksik etkilerinde önemli değişiklikler meydana gelmediği görülmüştür (77).

İnsan vücuduna genellikle içme suları ve sebzelerle alınan nitrat, intestinal bakteriler tarafından oldukça reaktif bir bileşik olan nitrite dönüştürülebilir. Bağırsakta bulunan diğer azotlu bileşiklerle birlikte nitrit de karsinogenik nitrozo bileşiklerinin oluşumuna neden olabilirler. Yapılan çalışmalarda fekal kütlelerin yüksek konsantrasyonda nitratlarla inküasyonunun (100mM) toksik nitrozo bileşiklerinin oluşumuna yol açtığı görülmüştür (18). Bifidobakteriler ve laktobasiller nitratı nitrite indirgememekte ve aynı zamanda organik asitler üreterek intestinal sistemde nitratı nitrite indirgeyen bakterilerin çoğalmasını engellemektedirler. Bifidobakteriler bazı tür ve suşlarının diğer mikroorganizmalar tarafından nitratın nitrite indirgenmesini kısmen yada tamamen inhibe edebildiği ve bu yolla kolon kanseri riskini azalttıkları bildirilmektedir (20, 74, 79).

Probiyotik bakteriler kolonda ürettikleri çeşitli anti-kanserojen bileşiklerle kanser ve tümör oluşumlarını inhibe edebilmektedir. Örneğin sekonder safra asitleri tümör oluşumunu teşvik eden bileşikler olarak bilinmektedir. Gastrointestinal sistemdeki bazı bak-

teriler karaciğerde oluşan birincil safra asitlerini 7-±-dehidroksilaz enzimleri ile sekonder safra asitlerine dönüştürmektedirler(18). Özellikle diyetle alınan yağların söz konusu safra asitlerinin üretimini artırdığı bildirilmektedir (66, 69).Diğer bir potansiyel tümör oluşturu bileşik, mikroorganizmalar tarafından genel olarak aminoasit ve proteinlerin hidrolizi ile üretilen amonyaktır. İntestinal sistemde oluşan söz konusu tümör oluşturu bileşikler için probiyotikler tarafından üretilen koruyucu bileşiklerden birisi kısa zincirli yağ asitleridir (18).Yapılan in vitro çalışmalar, intestinal fermantasyon sonucu ortaya çıkan bütiratın kanser hücre hatlarının gelişimini inhibe edebildiğini, kanser hücre hatlarındaki programlanmış hücre ölümünü teşvik edebildiğini ve antikarsinogenik etkiyi stimüle edebildiği göstermektedir. Bütiratın ayrıca kolon kanserine karşı koruyucu bir ajan da olabileceği bildirilmektedir (18).

SONUÇ

Fonksiyonel gıda ingrediye olarak değerlendirilen probiyotik bakterilerin insan gastrointestinal sağlığı açısından önemli etkileri mevcuttur. Probiyotiklerle gastrointestinal infeksiyonların tedavisi ve önlenmesi ile ilgili bir çok çalışma yapılmış olmasına rağmen bu çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle karşılaştırılması, kullanılan probiyotik mikroorganizma türü, doz, çalışmada kullanılan insan popülasyonları, ya da çalışmanın in vitro-in vivo olması ve hastalığın durumu gibi bir çok faktördeki farklılıklar nedeniyle söz konusu olamamaktadır. Yapılan bir çok çalışmada probiyotik bakterilerin intestinal sağlık üzerine yararlı etkilerinin mikroorganizma türü ve suşuna göre farklılıklar gösterdiği bildirilmektedir. Probiyotiklerin etki mekanizmaları tam olarak bilinmemesine rağmen bu güne kadar ululararası arenada kabul görmüş çeşitli muhtemel mekanizmalar vardır. Genel olarak elde edilen bulgular, çeşitli diyare türlerinin tedavisi ve önlenmesinde probiyotiklerin yararlı rolleri olduğunu göstermesine rağmen, söz konusu uygulamaların maliyetinin, özellikle gelişmekte olan ülkelerde, genel kullanıma izin verip vermeyeceği konusundaki soru işaretleri halen devam etmekte ve çalışmaların bu nokta üzerine odaklanmasına yönelik talepler dile getirilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gomes AMP, Malcata FX: Bifidobacterium spp. and Lactobacillus acidophilus: biochemical, technological and therapeutic properties relevant for use as probiotics. Trends Food Sci Technol 10: 139 (1999)
2. Corthier G: The health benefits of probiotics. Danone Nutritopics No: 29, March 2004, Route Departementale 128, 91767 Palaiseau Cedex, France, 17p (2004)
3. Kaur IP, Chopra K, Saini A: Probiotics: potential pharmaceutical applications. European J Pharmaceutical Sci 15: 1(2002)
4. Sullivan A, Nord CE: The place of probiotics in human intestinal infections. Int J Antimicrobial Agents 20: 313 (2002)
5. Fuller R: Probiotics in man and animals. J Appl Bacteriol 66: 365 (1989)
6. Salminen S, Bouley C, Boutron-Ruault MC, Cummings JH, Franck A, Gibson GR, Isolauri E, Moreau MC, Roberfroid M, Rowland I: Functional food science and gastrointestinal physiology and function. British J Nutr 80 (Suppl. 1): 147 (1998)
7. Ouwehand AC, Salminen S, Isolauri E: Probiotics: an overview of beneficial effects. Antonie van Leeuwenhoek 82: 279 (2002)
8. Ross RP, Fitzgerald G, Collins K, Stanton C: Cheese delivering biocultures-probiotic cheese. Aust J Dairy Technol 57: 71 (2002)
9. Kaptan H: Bifidobakteriler: Karakteristik özellikleri, insan sağlığındaki rolleri ve süt ürünlerindeki potansiyel kullanımları. Gıda 25: 459 (2000)
10. Salminen S, Deighton M, Gorbach S: Lactic acid bacteria in health and disease. In "Lactic Acid Bacteria", Edited by S. Salminen and A. von Wright, Marcel Dekker Inc. 270 Madison Avenue, New York, 10016, USA, 442p (1992)
11. Gibson GR, Saavedra JM, MacFarlane S, MacFarlane GT: Probiotics and intestinal infections. In "Probiotics 2: Applications and practical aspects", Edited by R. Fuller, Chapman & Hall, 2-6 Boundary Row, London SE1 8HN, England, 212p (1997)
12. Famularo G, Moretti S, Marcellini S, De Simone D: Stimulation of immunity by probiotics. " Fuller, R.(ed),

- Probiotics 2: Applications and Practical Aspects” (1997).
13. Guarner F, Schaafsma GJ: Probiotics. *Int J Food Microbiol* 39: 237 (1998).
 14. Gardiner GE, Ross RP, Wallace JM, Scanlan FP, Jagers PPJM, Fitzgerald GF, Collins JK, Stanton C: Influence of a probiotic adjunct culture of *Enterococcus faecium* on the quality of Cheddar cheese. *J Agric Food Chem* 47: 4907 (1999)
 15. FAO/WHO: Evaluation of health and nutritional properties of powder milk with lactic acid bacteria. Report from FAO/WHO expert consultation. 1-4 Oct., 2001, Cordoba, Argentina (2001)
 16. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Campieri M: Probiotics in infective diarrhoea and inflammatory bowel diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 15: 489 (2000)
 17. Guarner F: Gut flora in health and disease. *The Lancet* 360: 512 (2003)
 18. Anonymous: Mechanisms of protection of the digestive tract. Danone Nutrition and Health Collection, An Initiative of the Danone Research Centers, John Libbey Eurotext, Paris, France, 47p (1998)
 19. Fonden R, Mogensen G, Tanaka R, Salminen S: Effect of culture-containing dairy products on intestinal microflora, human nutrition and health-current knowledge and future perspectives. *Bulletin IDF* 352: 5(2000)
 20. Rasic JL, Kurmann JA: Bifidobacteria and their role. Microbiological, Nutritional-Physiological, Medical and Technological Aspects and Bibliography. Birhauser AG Verlag Basel, Switzerland, p295 (1983)
 21. Gürsoy O, Akalın AS: Antibiyotik kullanımına bağlı diyarenin tedavisinde ve önlenmesinde probiyotikler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 34: 131 (2004)
 22. Tuohy KM, Probert HM, Smejkal CW, Gibson GR: Using probiotics and prebiotics to improve gut health. *Drug Discovery Today* 8: 692 (2003)
 23. Gökalp HY, Nas S, Certel M: Biyokimya-I: Temel Yapılar ve Kavramlar. PAÜ Müh. Fak. Ders Kitapları Yay. No: 001, Müh. Fak. Matbaası, Çamlık, Denizli, 400s (1996)
 24. Marteau P, Havenaar R, Huis In't Veld JHJ: Survival of lactic acid bacteria in a dynamic model of the stomach and small intestine: validation and the effect of bile. *J Dairy Sci* (1997)
 25. Marteau P, Seksik P, Jian R: Probiotics and intestinal health effects: a clinical perspective. *British J Nut* 88 (Suppl. 1): 51(2002)
 26. Noble S, Rawlinson F, Byrne A: Acquired Lactose Intolerance: A Seldom Considered Cause of Diarrhea in the Palliative Care Setting. *J Pain Sympt Manag* 23: 449 (2002)
 27. Mumcu A: <http://www.mumcu.com/html/article.php?sid=370>, (Ulaşım 07.06.2004) (2004)
 28. Savaiano DA, AbouElAnouar A, Smith DE, Levitt MD: Lactose malabsorption from yogurt, pasteurized yogurt, sweet acidophilus milk, and cultured milk in lactase-deficient individuals. *Am J Clin Nutr* 40: 131(1984)
 29. Zubillaga M, Weill R, Postaire E, Goldman C, Caro R, Boccio J: Effects of probiotics and functional foods and their use in different diseases. *Nutr Res* 21: 569 (2001)
 30. Heyman M, Menard S: Probiotic microorganisms how they affect intestinal pathophysiology. *Cell Mol Life Sci* 59: 1151 (2002)
 31. Acun C: Akut gastroenteritler ve tedavisi. <http://www.ssk-ankcocuk.gov.tr/yy/gastro.html> (Ulaşım 07.06.2004) (2004)
 32. Alam NH, Ashraf H: Treatment of infectious diarrhoea in children. *Pediatr Drugs* 5: 151 (2003)
 33. Isolauri E: Probiotics for infectious diarrhoea. *Gut* 52: 436(2003)
 34. Freitas M, Tavan E, Cayuela C, Diop L, Sapin C, Trugnan G: Host-pathogens cross-talk. Indigenous bacteria and probiotics also play the game. *Biol Cell* 95: 503 (2003)
 35. Freitas M, Tavan E, Thoreux K, Cayuela C, Sapin C, Trugnan G: *Lactobacillus casei* DN-114 001 and *Bacteroides thetaiotaomicron* VPI-5482 inhibit rotavirus infection by modulating apical glycosylation pattern of cultured human intestinal HT29-MTX cells. *Gastroenterol* 124 (Suppl 1): A-475-476 (2003b)
 36. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, Dias JA, Casali LG, Hoekstra H, Kolacek S, Massar K, Mecetic-Turk D, Papadopoulou A, de Sousa JS, Sandhu B, Szajewska H, Weizman Z: *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoea: a multicenter European trial. *Gastroenterol Nutr* 30: 54 (2000)
 37. Saavedra JM, Bauman NA, Oung I: Feeding of Bi-

- fidobacterium bifidum and Streptococcus thermophilus to infants in hospital for prevention of diarrhoea and shedding of rotavirus. *Lancet* 344: 1046 (1994)
38. Gorbach SL: Probiotics in third millennium. *Digest Liver Dis* 34(Suppl.2): 2 (2002)
39. Oksanen P, Salminen S, Saxelin M, Hamalainen P, Ihantola-Vormisto A, Muurasniemi-Isoviita L, Nikkara S, Oksanen T, Pörsti I, Salminen E, Siitonen S, Stuckey H, Toppila A, Vapaatalo H: Prevention of traveller's diarrhoea by Lactobacillus GG. *Ann Med* 22: 53 (1990)
40. Kollaritsch H, Wiederman G: Travellers's diarrhea among Austrian tourists: epidemiology, clinical features and attempts at nonantibiotic drug prophylaxis. *Proceedings of the Second International Conference on Tourist Health, Book of Proceedings, 74-82p, Rimini* (1990)
41. Kataralis PH, Salam I, Farthing MJG: Lactobacilli to prevent traveler's diarrhea ? *N Engl J Med* 333: 1360 (1995)
42. Hilton E, Kolakowski P, Singer C, Smith M: Efficacy of Lactobacillus GG as a diarrheal preventive in travellers. *J Travel Med* 4: 41(1997)
43. Kandilci U: Konstipasyon. *Türkiye Klini* 3: 61 (1983)
44. Salminen S, Ouwehand AC, Isolauri E: Clinical applications of probiotic bacteria. *Int Dairy J* 8: 563 (1998)
45. Meance S, Cayuela C, Turchet P: A fermented milk with a Bifidobacterium probiotic strain DN-173 010 shortened orofecal gut transit time in elderly. *Microb Ecol Health Dis* 13: 217 (2001)
46. Meance S, Cayuela C, Raimondi A, Turchet P, Lucas C, Antonie J-M: Recent advances in the use of functional foods: effects of the commercial fermented milk with Bifidobacterium animalis strain DN-173010 and yogurt strains on gut transit time in the elderly. *Microb Ecol Health Dis* 15: 15 (2003)
47. Bouvier M, Meance S, Bouley C: Effects of consumption of a milk fermented by a probiotic strain Bifidobacterium animalis DN-173 010 on colonic transport times in healthy humans. *Biosci Microflo* 20: 43 (2001)
48. Meance S, Cayuela C, Turchet P: A fermented milk with a Bifidobacterium probiotic strain DN-173 010 shortened orofecal gut transit time in elderly. *Microb Ecol Health Dis* 13: 217 (2001)
49. Perdigon G, Alvarez S, Rachid M, Agüero G, Gobato N: Immun system stimulation by probiotics. *J Dairy Sci* 78: 1597(1995)
50. Simmering R, Blaut M: Pro- and prebiotics-the tasty guardian angels ? *Appl Microbiol Biotechnol* 55: 19(2001)
51. Marin ML, Lee JH, Murtha J, Ustunol Z, Pestka JJ: Differential cytokine production in clonal macrophage and T-cell lines cultured with Bifidobacteria. *J Dairy Sci* 80: 2713 (1997)
52. Gill HS: Stimulation of the immune system by lactic acid bacteria. *Int. Dairy J* 8: 535 (1998)
53. Marin ML, Tejada-Simon M, Lee JH, Murtha J, Ustunol Z, Pestka JJ: Stimulation of cytokine production in clonal macrophage and T-cell models by Streptococcus thermophilus: Comparison with Bifidobacterium sp. and Lactobacillus bulgaricus. *J Food Prot* 61: 859 (1998)
54. Naidu AS, Bidlack WR, Clemens RA: Probiotic spectra of lactic acid bacteria (LAB). *Crit Rev in Food Sci & Nutr* 38: 13 (1999)
55. Tejada-Simon M, Ustunol Z, Pestka JJ: Ex vivo effects of Lactobacilli, Streptococci, and Bifidobacteria ingestion on cytokine and nitric oxide production in murine model. *J Food Prot* 62: 162 (1999)
56. Matsuzaki T, Chin J: Modulating immune responses with probiotic bacteria. *Immunol Cell Biol* 78: 67 (2000)
57. Calder PC, Kew S: The immune system: a target for functional foods ? *Brit J Nutr* 88: 165 (2002)
58. Sekine K, Kawashima T, Hashimoto Y: Comparison of the TNF-alfa levels induced by human-derived Bifidobacterium longum and rat-derived Bifidobacterium animalis in mouse peritoneal cells. *Bifidobacteria Microflora* 13: 79 (1994)
59. Matsuzaki T: Immunomodulation by treatment with Lactobacillus casei strain Shirota. *Int J Food Microbiol* 41: 133 (1998)
60. Schiffrin EJ, Rochat F, Link-Angler H, Acschlimann JM, Donnet-Hughes A: Immuno-modulation of human blood cells following the ingestion of lactic acid bacteria. *J Dairy Sci* 78: 491 (1995)
61. Maassen CBM, van Holten-Neelen C, Balk F, den Bak-Glashouwer M-JH, Leer RJ, Laman JD, Boersma WJA, Claassen E: Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered Lactobacillus strains. *Vaccine* 18: 2613 (2000)
62. Hazza AI, Zabala A, Morales P: Protective effect and cytokine production of a Lactobacillus plantarum strain isolated from ewes' milk cheese. *Int Dairy J* 14: 29(2004)

63. Mcintosh GH: Dairy foods and colon cancer prevention. *Aust J Dairy Technol* 58: 140 (2003)
64. Parodi PW: Anti-cancer agents in milkfat. *Aust J Dairy Technol* 58: 114 (2003)
65. Koop-Hoolihan L: Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: A review. *Journal of The Am Dietetic Association* 101: 229 (2001)
66. Rafter J: lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective. *Brit J Nutr* 88 (Suppl. 1): 89 (2002)
67. Reddy GV, Friend BA, Shahana KM: Antitumor activity of yogurt components. *J Food Prot* 46: 8 (1983)
68. Singh J, Rivenson A, Tomita M, Shimamura S, Ishibashi N, Reddy BS: *Bifidobacterium longum*, a lactic acid-producing intestinal bacterium inhibits colon cancer and modulates the intermediate biomarkers of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 18: 833 (1997)
69. Hirayama K, Rafter J: The role of lactic acid bacteria in colon cancer prevention: mechanistic considerations. *Antonie van Leeuwenhoek* 76: 391 (1999)
70. Hirayama K, Rafter J: The role of probiotic bacteria in cancer prevention. *Microb Infect* 2: 681 (2000)
71. Mogensen G, Rowland I, Midtvedt T, Fonden R: Functional aspects of pro- and prebiotics. *Mic Ecol Health Dis* Suppl. 2: 40 (2000)
72. Hosoi T, Hirose R, Saegusa S, Ametani A, Kiuchi K, Kaminogawa S: Cytokine responses of human intestinal epithelial-like Caco-2 cells to the nonpathogenic bacterium *Bacillus subtilis* (natto). *Int J Food Microbiol* 82: 255(2003)
73. Ballongue J: Bifidobacteria and probiotic action. "Salminen, S., von Wright A. (eds); *Lactic acid Bacteria*" , New York: Marcel Decker, p519 (1998)
74. Tamime AY, Marshall VME, Robinson RK: Microbiological and technological aspects of milks fermented by bifidobacteria. *J Dairy Res* 62:151(1995)
75. Gönç, S, Akalın AS: Yoğurtta canlı olarak bulunan *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus bifidus*'un organizma ve sağlık üzerine etkisi. *Gıda* 20: 75 (1995)
76. Goldin B, Gorbach SL: The effects of milk and *Lactobacillus* feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *Am J Clin Nutr* 33: 15 (1984)
77. Bolognani F, Rumney CJ, Rowland IR: Influence of carcinogen binding by lactic acid-producing bacteria on tissue distribution and in vivo mutagenicity of dietary carcinogens. *Food Chem Toxicol* 35: 535(1997)
78. Zhang XB, Ohta Y: Microorganisms in the gastrointestinal tract of the rat prevent absorption of the mutagen-carcinogen 3-amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b]indole. *Canadian J Microbiol* 39: 841 (1993)
79. Kebary KMK: Viability of *Bifidobacterium bifidum* and its effect on quality of frozen Zabady. *Food Research Int.* 29 : 431 (1996)