

# Prebiyotik ve Probiyotikler

**Mustafa Yılmaz**

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Allerji-İmmunoloji Bilim Dalı, Doç.Dr.

Gastrointestinal sistem (GIS) doğum sırasında steril iken satatler içerisinde mikroorganizmalar ile kolonize olur. GIS'in kolonizasyonu, çeşitli etmenlerin dinamik bir etkileşimiyle oluşan karmaşık bir olaydır. İntestinal flora yaklaşık 1012 hücre/gm kuru ağırlık oranında ve 400-500 türden bakteri içermektedir (1,2). Bunun total vücut hücrelerinin yaklaşık %95'ini oluşturduğu göz önüne alınırsa kalın bağırsakların oldukça özelleşmiş ve aktif bir organ olduğu anlaşılmaktadır.

Mukozal yüzeyler sürekli olarak mikroorganizmalar, süperantijenler, toksinler, mitojenler, allerjenler, mikroflora ve bunların komponentleri ile temas halindedir. İntestinal mikroflora patojenik mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve çoğalmalarını önleyerek konağın savunmasındaki olumlu etkilerinin yanı sıra bir çok intestinal metabolik olaylarda ve immün modülasyonda görev almaktadır. İntestinal mikroflora yapı elemanları immün sistemde önemli değişikliklerin olduğu doğumdan sonraki dönemde lokal ve sistemik immün yanıtın şekillenmesinde önemli roller oynamaktadır (3-9).

Görüldüğü gibi insanın sağlıklı bir yaşam sürdürebilmesi için sağlıklı ve fonksiyonel bir gastrointestinal sisteme sahip olması gerekmektedir. Bunların sağlanması da intestinal mikroflora ile olmaktadır. Bu nedenlerle mikrofloranın önemli komponentleri olan Bifidobacter ve Lactobacillus'ların çoğalmalarını sağlayacak besin unsurlarının (prebiyotik), veya bu mikroorganizmaların verilmesi (probiyotik) veya her ikisinin bir arada verilmesinin (sinbiyotik) son yıllarda ilgi çekici bir tedavi şekli olmuştur (4).

## Prebiyotikler

Prebiyotikler, intestinal florada bulunan bir tür veya sınırlı sayıdaki birkaç tür mikroorganizmanın çoğalmalarını ve/veya aktivitesini seçici olarak aktive ederek konağın sağlığını olumlu yönde etkileyebilen sindirilemeyen besin bileşenleri olarak tanımlanmaktadır (Tablo 1). Prebiyotikler kolondaki yararlı mikroflora (Lactobacillus, Bifidobacterium gibi) tarafından selektif olarak kullanılır iken toksin üreten Clostridium'lar, proteolitik Bacteriodes'ler ve toksijenik E. coli gibi potansiyel patojen mikroorganizmaların çoğalmalarını engellemektedir (4-8).

Kolondaki mikroorganizmalar besinler ile alınan ve mide ve ince bağırsakta daha önce sindirilemeyen prebiyotikler kolon

mikroflorasınca fermente edilir ve açığa çıkan metabolitler mikroflora için enerji kaynağı oluşturur. Prebiyotiklerin fermentasyonu ile açığa çıkan ürünler ayrıca konak için de yararlı olabilmektedir. Prebiyotiklerin kullanımı ile intestinal florada konak için sağlıklı bir durum yaratarak hem bazı hastalıkların tedavisi hem de bazı hastalıkların önlenmesi mümkün hale gelmiştir (6-8). Bu nedenle insan intestinal mikroflorasının besinler ile düzenlenmesi besin biliminde popüler bir alan olmuştur. Prebiyotiklerin insan sağlığı üzerine bazı olumlu etkileri Tablo 2'de verilmektedir.

Prebiyotik olarak kabul edilmesi için besin öğelerinin şu özellikleri taşıması gereklidir:

a- Mide ve ince bağırsakta hidrolize veya adsorbe olmamalıdır.

b- Kolon mikroflorasındaki yararlı mikroorganizmalar için seçici olmalı ve çoğalmalarını uyarabilmelidir.

c- Florayı sağlıklı bir kompozisyon olacak şekilde değiştirmeli ve konak yararlı lokal ve sistemik etkiler yapmalıdır (6-8).

**Tablo 1: Besinlerde bulunan prebiyotikler.**

- Laktuloz
- Laktosukroz
- Fruktoligosakkaridler
- Soya fasülyesi oligosakkaridleri
- Galakto-olisakkaridler
- İzomalto-olisakkaridler
- Gluko-olisakkaridler
- Ksiloligosakkaridler
- Palatinoz

**Tablo 2: Prebiyotiklerin yararlı etkileri.**

- Mikrofloranın kompozisyonunu ve aktivitesini olumlu yönde etkiler
- Bağırsak hareketlerini düzenler
- Minerallerin (Ca ve Mg gibi) emilimini ve biyoyararlanımını artırır
- Kan kolesterol ve trigliserid düzeylerini olumlu yönde düzenler
- Kolon kanser gelişim riskini azaltır
- Patojen mikroorganizmaların çoğalmalarını önleyerek intestinal ve ekstraintestinal enfeksiyonu gelişme riskini azaltır
- Konağın immün sistemini güçlendirir

Prebiyotikler oldukça güvenilir bir tedavi ajanı olarak kabul edilmektedir. İşlevleri güçlendirilmiş ve hedefi belirlenmiş prebiyotikler üretilerek ileride daha etkili bir şekilde kullanılma ihtimali vardır.

## Probiyotikler

İntestinal florayı dengeleyerek insan sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar ve/veya bileşenlerini içeren preparatlar olarak tanımlanabilir. Yıllar önce Elie Matchnikoff insan vücudunda bulunan zararsız canlı bakterilerin konakçı için yararlı etkilerinin olabileceğine dikkat çekmiştir (9). Aslında probiyotiklerin yararlı etkileri daha önce de biliniyordu. Uzun yıllardır yararlı etkilerinin bilinmesine rağmen bir süre kullanılmamış ama yararlı etkilerinin ve intestinal floranın önemini anlaşılması ile günümüzde tekrar kullanılmaya başlanmıştır.

Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmaların çoğu laktik asit bakterileri grubundan olup (en fazla *Lactobacillus*'lar, *Bifidobacterium*'lar) diğer türden mikroorganizmalar da (*S. bolearii*) probiyotik olarak kullanılmaktadır. Çocukluk çağına değişik hastalık durumlarında etkinliği gösterilmiş probiyotik olarak kullanılan bazı mikroorganizmalar Tablo 3'de verilmiştir.

Probiyotikler intestinal ve vaje florasının dengesini sağlayıp patojen mikroorganizmaların çoğalmasının engellenmesi, immün sistemin şekillendirmesinin yanı sıra intestinal epitel homeostazını, bazı mineral ve vitaminlerin biyoyararlanımını artırır, serum lipid düzeyini dengeler, bağırsak motilitesini ve geçirgenliğini düzenler.

Probiyotikler bugün için bir çok hastalıkta veya patolojik durumda kullanılmaktadır (Tablo 4). Probiyotikler gastrointestinal enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi amacı ile insan normal ekolojisinin tekrar oluşturulması için her geçen gün daha fazla kabul görmektedir. Klinik uygulamada en fazla gastroenteritlerin oluşumunu engellemekte ve tedavisinde kullanıldığı görülmektedir ve her geçen gün kullanım alanlarına bir yenisi eklenmektedir (9-17).

Akut gastroenterit tedavisi ve profilaksisinde bir çok farklı ajanlarla çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Antibiyotik kullanımı ve seyahat ile ilişkili ishallerin tedavisinde ve *Clostridium difficile* ilişkili enterit ve kolitlerin tedavisinde bazı probiyotikler başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Bir meta-analiz çalışmasında, klinik ve istatistiksel olarak uygun yayınlar gözden geçirilmiş ve probiyotiklerin hastalarda ishal süresini ve şiddetini azalttığı bildirilmiştir (18, 19). Yapılan çalışmalara bakıldı-

ğında farklı patojenlere karşı türlerin farklı etki gösterdiği görülmektedir. Genel olarak akut Rotavirus enteritlerinde *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin ishal süresini azaltmada daha etkili olduğu görülmektedir. Probiyotikler diğer gastrointestinal sistem hastalıklarında örneğin, *H. pylori* tedavisinde, laktoz intoleransında, inflamatuvar barsak hastalıklarında da kullanılmaktadır. Ayrıca tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonlarında ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında da yararlı olabileceği bildirilmektedir (13).

Probiyotikler patojen mikroorganizmaların inhibe edilmesini veya ortadan kaldırmasını bir çok mekanizma veya yolla gerçekleştirilmektedir. Bunlar;

- Laktik asit üreterek lümenin pH'sını düşürmek
- Antimikrobiyal mikrosin, hidrojen peroksid ve serbest radikaller üretmek
- Reseptörlere tutunarak ve besin kaynakları için rekabet etmek
- Koruyucu mün oluşumunu uyarmak
- Sekretuar IgA yapımını uyarmaktır.

Mukoza immün sistemin de bir bileşeni olan intesinal immün sistem (GALT, MALT) vücutta en çok yer kaplayan immün sistem komponentlerinden biridir. İntestinal mikroçevrenin hem lokal hem de sistemik immün sistemin şekillendirilmesinde fonksiyon gösterdiği bilinmektedir. İntestinal immün sistem yoğun bir şekilde patojen mikroorganizmalar, toksinler, süperantijenler ve allerjenler ile temas halinde olup, bunları florasında bulunan yararlı mikroorganizmalardan ayırt ederek organizmayı zararlı etkilerinden koruyabilme ve tolerans gösterilme yeteneğine sahiptir (9).

Bakteriyel flora, Th2 aktivitenin azaltılması ve oral toleransın oluşmasında rol oynamaktadır. Bakteriler DNA'sında bulunan CpG motifleri ile Th1 farklılaşmasını, poliklonal B hücre aktivasyonunu, antijen spesifik IgA yapımını, interlökin (IL)-12 ve

**Tablo 3: Probiyotik olarak kullanılabilen bazı mikroorganizmalar.**

• <i>Lactobacillus GG</i>	• <i>Lactobacillus rhamnosus</i>
• <i>Lactobacillus reuteri</i>	• <i>Lactobacillus acidophilus</i>
• <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	• <i>Lactobacillus casei</i>
• <i>Lactobacillus fermentum</i>	• <i>Bifidobacterium bifidum</i>
• <i>Bifidobacterium lactis</i>	• <i>Bacillus subtilis</i>
• <i>Bacillus cereus</i>	• <i>Streptococcus thermophilus</i>
• <i>Saccharomyces boulardii</i>	• <i>Escherichia coli Nissle 1917</i>

**Tablo 4: Probiyotiklerin kullanıldığı hastalık ve durumlar.**

Beslenme: daha iyi sindirebilme, bazı vitamin ve minerallerin emilimini artırma
Kabızlık: bağırsak motilitesini düzenleme
Enfeksiyonları önleme ve tedavi etme
• Rotavirüs ishali
• Seyahat ilişkili ishal
• Antibiyotikle ilişkili ishal
• <i>C. difficile</i> ilişkili ishal
• <i>H. pylori</i>
• Hastane enfeksiyonları
Diş çürüklerini önleme
Laktoz intoleransının önlenmesi
Serum kolesterol düzeyinin düşürülmesi
Karaciğerin ve böbreğin katabolik yükünü azaltma
Kanser oluşumunun azaltılması
İnflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisi ve atakların önlenmesi
Alerjik hastalıkların engellenmesi
İmmün sistemi güçlendirme

interferon (IFN)-gamma sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir. İmmünomodülatör sitokin olan IL-10 ve TGF-beta yapımını uyarır. Ayrıca monosit ve makrofajları da aktive eder (20-24). İntestinal ve sistemik toleransın oluşması ve devamı, intestinal sistemin karakteristik Th hücrelerince ve regülatuar T hücrelerince yapılan immünomodülatör etkili sitokinlere (IL-10, TGF-beta) bağlıdır. İntestinal mikroflorada bulunan mikroorganizmalar bu hücrelerin etkisine olumlu yönde katkıda bulunmaktadır (25).

Bjorksten B. ve ark.'nın (26) alerjik hastalıkların yüksek olduğu İsveç'li çocuklar ile alerjinin düşük görüldüğü Estonya'lı çocukların intestinal florasının farklı olduğunu bildirmesinden sonra intestinal floranın düzenlenmesi ile alerjik hastalıkların sıklığının ve şiddetinin azaltılması olasılığı doğmuş ve buna paralel olarak probiyotiklerin en yaygın kullanım alanlarından biri de atopik hastalıklar olmuştur. Bu amaçla *Lactobacillus*'lar ve *Bifidobacterium*'lar kullanılmıştır.

Majamaa H. ve ark.'ları tarafından ilk bir yaşta inek sütü alerjisi ve atopik dermatitli çocuklara hidrolize mamalar ile birlikte *Laktobacillus GG* verilmesi ile belirgin yarar sağlandığı bildirildi (27). Finlandiya'dan yapılan bir çalışmada ise alerjik öyküsü olanlara gebelikte ve doğumdan sonra *Lactobacillus GG* verilmesi ile çocuklarında 2 yaşında atopik dermatitin daha az görüldüğü tespit edilmiştir (28). Aynı araştırmada çocuklar 4. yaşlarında tekrar değerlendirildiğinde atopik dermatitin probiyotik alan grupta %50 oranında daha az görüldüğü, alerjik rinit ve astım gelişimi üzerine etkisinin olmadığı, ancak bu probiyotik almayan çocukların solunum havasında ölçülen nitrik oksitin yüksek olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar, solunumsal NO bronşial inflamasyonun bir belirteci olduğundan bu çocukların ileride astım gelişimi yönünden risk taşıyabildiklerini söylemişlerdir (29).

Probiyotiklerin sistemik etkilerinin gözlemlendiği bir diğer alanda, aşılar karşı antikor yanıtıdır. *Lactobacillus GG* alan çocuklarda rotavirus aşısına antikor yanıtının daha iyi olduğu gösterilmiştir (30).

Probiyotiklerin etkinliği için bazı özelliklerin olması gerekir. Bunlar;

- Konak için patojen ve karsinojenik olmamalı, normal floraya bozmadan patojen bakterilere etki etmemelidir.
- İnsan kaynaklı olmalı, barsak epiteline tutunabilmelidir.
- Canlı olmalı, besinlere ilave edildiğinde canlılığını kaybetmemelidir.
- Ağız yoluyla alındığında etkili olabilmeli ve bunun için asit pH ve safra tuzlarına dirençli olmalıdır.
- Etkinliğinin gösterilmiş ve güvenilir olması gerekmektedir.

Probiyotiklerin alerjik hastalıkların dışında ayrıca bazı immün aracılıklı hastalıklarda örneğin, Ülseratif kolitte, Crohn hastalığında, Juvenil idiopatik artritte kullanılabileceğini gösteren yayınlar vardır (30-32).

Klasik tanım olarak probiyotikler canlı bakteriler olarak tanımlansalar da son zamanlarda canlı olmayan bakteriler ve bunların bazı komponentlerinin verilmesinin sağlık üzerine olumlu etkilerinin olabileceği bildirilmektedir (15). Ancak probiyotiklerin immünomodülatör ve antiinflamatuvar bir etkiye sa-

hip olup olmadığı ve bu amaçla rutin tedavide kullanılabilirliği konusunda geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Prebiyotik ve probiyotikleri birlikte bulunduran ürünlere sinbiyotik denilmektedir. Bu şekilde uygulama ile probiyotik bakterilerin yaşam süreleri uzar ve kolonda daha iyi kolonize olurlar.

## Kaynaklar

1. Mountzouris KC, Gibson GR. Colonization of gastrointestinal tract. *Annales Nestle* 2003;61:43-54.
2. Simon GL, Gorbach SL. Intestinal flora in health and disease. *Gastroenterology* 1984;86:74-93.
3. Chapman MH, Sanderson IR. Intestinal flora and mucosal immune system. *Annales Nestle* 2003;61:55-65.
4. Bengmark S. Pre-, pro and synbiotics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:571-79.
5. Guarner F, Malageld JR. Gut flora in health and disease. *Lancet* 2003;22:360-6.
6. Gibson GR. Prebiotics. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:287-98.
7. Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulasyon of human colonic microbiota: Introducing the concept of prebiotics. *J Nutr* 1995;125:1401-12.
8. Schrezenmeier J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics and synbiotics-approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73(suppl):361-4.
9. Dugas B, Mercenier A, Lenoir-Winjkooop I, et al. Immunity and probiotics. *Immunol Today* 1999;20:387-90.
10. Gill HS. Probiotics to enhance anti-infective defence in the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:755-73.
11. Schiffrin EJ, Rochat F, Link-Amster HA et al. Immune system stimulation by probiotics. *J Dairy Science* 1995; 78: 1597-1606.
12. Young RJ, Huffman S. Probiotic use in children. *J Pediatr Health Care* 2003;17:277-83.
13. Isolauri E. The role of probiotics in paediatrics. *Current Paediatrics* 2004;14:104-9.
14. Sanders ME. Probiotics:consideration for human health. *Nutr Rev* 2003;61:91-9.
15. Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1142S-6S.
16. Szajewska H, Kotowska M, Mrukowich JZ, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in prevention of rotavirus nosocomial infection *J Pediatr* 2001;138:361-5.
17. Isolauri E. Probiotics for infectious diarrhoea. *Gut* 2003;52:436-7.
18. Isolauri E, Kirjavainen PV, Salminen S. Probiotics role in the treatment of intestinal infection and inflammation? *Gut* 2002;50(suppl IIP):54-9.
19. Szajewska H, Mrukowich JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:17-25.
20. Fukushima Y, Kawata Y, Hara H, et al. Effect of a probiotic formula on intestinal immunoglobulin A production in healthy children. *Int J Food Microbiol* 1998;42:39-44.
21. Cross ML. Immunoregulation by probiotic lactobacilli: pro-Th1 signals and their relevance to human health. *Clin Appl Immunol Reviews* 2002;34 (suppl 21):S37-43.
22. Varla O. Immunological effects of probiotics with special reference to lactobacilli. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1634-40.
23. Salminen S, Matilla-Sandholm T. Screening effective probiotic strains. *Biosci Microflora* 1996;15:61-7.
24. Cross ML, Ganner A, Teilab D, Fray LM. Patterns of cytokine induction by gram-positive and gram-negative probiotic bacteria. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 2004;42: 173-80.
25. von derWeid T, Bulliard C & Schiffrin EJ. Induction by a lactic acid bacterium of a population of CD4 T cells with low proliferative capacity

- that produce transforming growth factor beta and interleukin-10. *Clin Diag Lab Immunol* 2001; 8: 695-701.
26. Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, et al. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-6.
  27. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:179-85.
  28. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:1076-9.
  29. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, et al. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:1869-71.
  30. Isolauri, E., Joensuu, J., Suomalainen, H., Luomala, M., & Vesikari, T. Improved immunogenicity of oral D x RRV reassortant rotavirus vaccine by *Lactobacillus casei* GG. *Vaccine* 1995; 13, 310-2.
  31. Tromboli CP, Caucheteus C, Cortot A, et al. Probiotics in inflammatory bowel disease: a critical review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:805-20
  32. Gionchetti P, Rizzello F, Campieri M. Probiotics and antibiotics in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:331-5
  33. Malin M, Verronen P, Korhonen A, et al. Dietary therapy with *Lactobacillus* GG, bovine colostrum in patients with juvenile chronic arthritis: evaluation of effect on gut defence mechanisms. *Inflammapharmacology* 1997;5:219-36.