

PROBİYOTİKLER

Meral GÜLTEKİN

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANTALYA

ÖZET

Bu yazıda , “tıp dünyasında son yılların ilgi çeken konularından biri olan probiyotiklerin antibiyotik ishalinin önlenmesi ve tedavisindeki yeri” sorusuna yanıt aranmaya çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: antibiyotik ishali, probiyotikler

SUMMARY

Probiotics

In this review, the role of the probiotics for preventing and managing of antibiotic-related diarrhoea is discussed.

Key words: antibiotic-related diarrhoea, probiotics

Konak savunmasında gastrointestinal sistemin önemi

Gastrointestinal sistem (GİS), 200 m² emici alan yüzeyi ile gıdaların sindirilerek, bileşenlerin absorbe edildiği, posa kısımların dışkı olarak atıldığı bir organ olmasının yanı sıra, baştan sona diffüz bir lenfoid doku özelliğinde olan mukozası ile mükemmel bir bağışık sistem organıdır. Barsak lümenindeki mikroorganizma ve antijenlerle ilk temas eden konak hücreleri olan intestinal epitelial hücreler ve intraepitelial lenfositler, mukozal immün yanıtı oluştururlar. Bu sistem, esas olarak sIgA yanıtı ile humoral immunitiyi sağlar. sIgA, lümende bakteri adhezyonunu engeller, bazı toksinleri nötralize eder, viral replikasyonu önler. Diğer taraftan, barsak mukozasında, epitelial yüzey altında yaygın olarak makrofaj yüzeyinde bulunan mannoz reseptörleri, Toll-like reseptörler (TLR-2, TLR-4 gibi) bu bölgelerin korunmasında rol oynarlar. Makrofajlardan üretilen inflammatuar ve regülatuar sitokinler de, intestinal hücresel immün sistemi stimüle ederler. Goblet hücrelerinden salgılanan lizozim, fosfolipaz A2 gibi antimikrobiyal peptidler, GİS’e patojen bakterilere karşı direnme gücü verirler⁽⁷⁾.

İntrauterin dönemde steril olan GİS lümeni, doğumdan sonra kısa bir süre içerisinde (3-10 saat) mikroorganizmalarla tanışır ve annenin fekal florasından gelen bakteriler kolonize olarak, 1-2 gün içerisinde 10⁹-10¹⁰ bakteri sayısına ulaşır. İlk günlerde, *E.coli*, *Streptococcus* gibi fakültatif anaeroplara baskın iken, zamanla anaerobik flora gelişir ve *Bifidobacterium*, *Bacteroides* gibi zorunlu anaerob bakteriler floraya hakim olur. Anne sütü ile beslenme kesilince, artık erişkin florasından söz edilir. Erişkin GİS’de, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Peptostreptococcus* ve *Fusobacterium* türleri baskın olmak üzere 500’ün üzerinde bakteri türü yer alır. GİS içeriğinde

yer alan trilyonlarca mikroorganizma yaklaşık 1.5 kg gibi bir kitle değerindedir. Bir başka ifade ile kolonda 1 g dışkıda 1 x10¹² CFU bakteri bulunmaktadır. Söz konusu flora üyeleri, barsak defans mekanizmasında önemli rol oynarlar^(4,10,15).

Sağlam intestinal epitel hücreleri ve normal intestinal flora, konağı patojen bakterilere, antijen ve diğer zararlı maddelere karşı koruyucu rol oynar. Söz konusu ekosistem, gıdalarla alınan antijenler, patojenler, radyasyon vb. faktörlerle bozulursa bariyer fonksiyonu ortadan kalkar. Bu bütünlüğün bozulmasına neden olan en önemli faktörlerden biri de antibiyotik kullanımıdır. Antibiyotik kullanımı GİS’de kolonizasyon direncinin kaybına, floranın metabolik fonksiyonlarının bozulmasına, patojenlerin çoğalmasına neden olarak hastada ishal gelişmesine yol açabilir. Antibiyotiğe bağlı ishal gelişen olgularda tedavi yaklaşımı etken antibiyotiğin kesilmesi ve özgül antibiyotik tedavisidir. Son yıllarda, bu tedavi yaklaşımına, bozulan dengeyi yeniden kurmak ve korumak felsefesine uygun olarak probiyotikler ilave olmuşlardır^(6,11,15).

Probiyotikler

Yoğurt, peynir, kefir gibi fermente ürünleri kullananlarda bazı infeksiyon hastalıklarının daha az görüldüğüne ilişkin gözlemler, bilim adamlarını tarihsel süreç içerisinde canlı mikroorganizmalar ile çalışmalar yapmaya yönlendirmiş ve laktik asit bakterilerinin kullanımının konaktaki etkilerini araştıran İlya Metchnikoff, probiyotik kavramını tıp dünyasına sunarak, bu alanda yaptığı araştırmalar sonucunda 1908 yılı Nobel ödülünü kazanmıştır. Kelime anlamı, “yaşamsal, canlı için” olan probiyotikler, DSÖ tarafından “uygun dozda uygulandığında, konakta olumlu, sağlıklı etki yapan canlı

mikroorganizmalar” olarak tanımlanmıştır. Günümüzde tıp dünyasının heyecan uyandıran ilgi alanlarından biri durumundadırlar. Son beş yılda, medline’da bu alanda yapılmış yayın sayısı 1500’ün üzerindedir. Oysa ki, daha önceki yirmibeş yılda, bu sayı sadece 85’dir (2,11).

Probiyotik olarak en sıklıkla kullanılan mikroorganizmalar laktik asit bakterileri (*Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Bifidobacterium* ..) ve *Saccharomyces boulardii*’dir. *S.boulardii*, ilk kez Dr Boulard tarafından uzakdoğuda yetişen tropikal bir meyvenin kabuğundan izole edilen bir maya mantarındır. *S.boulardii*, barsak florasında bulunmaz. Uygulandıktan sonra mide asidinden etkilenmeden, sindirim sistemi boyunca canlı kalır, çoğalmaz, absorbe edilmez, florada kalıcı kolonizasyona neden olmaz ve uygulama kesildikten 3-7 gün sonra dışkıda saptanamaz (1,2,12).

Probiyotiklerin etki mekanizması

Patojen mikroorganizmalar üzerine direkt antagonistik etki yaparlar: Probiyotik bakteriler, patojen bakterilerin üremesini engelleyen inhibitör antimikrobiyal peptid (mikrosin, bakteriyosin) üretir. *S.boulardii*’nin *Candida albicans*, *Salmonella typhi*, *Shigella*, *Escherichia coli* üremesini baskıladığı gösterilmiştir.

Patojenlerin adezyonunu önlerler: Probiyotik bakteriler, sayı ve hacim avantajları ile barsak ve ürogenital sistem epitel hücrelerinde, patojenlerin girmesini zorlaştırırlar. Epitelial bariyeri güçlendirerek, patojenlerin translokasyonunu önlerler. *S.boulardii*, eritrositlerdeki *Entamoeba histolytica* reseptörleri için yarışır ve trofozoit sayısında azalma sağlar.

Patojenlerin üremek için gereksinim duydukları besin maddelerini tüketerek, üremelerini inhibe ederler: *S.boulardii*, *Clostridium difficile*’nin gereksinim duyduğu monosakkaridleri tüketerek *C.difficile* üremesini önler.

Metabolizma üzerine etki yaparlar. Barsak enzim aktivitesine etki ederler: Probiyotik bakteriler, laktaz, maltaz, sükras aktivitesini arttırırlar. *S.boulardii* poliaminleri, aminopeptidazların olgunlaşmasını sağlar.

Toksin ve toksin reseptörlerine etki ederler: *S.boulardii* 54 kDa proteini proteaz aktivitesinde olup, *C.difficile* toksin A üzerine direkt olarak ve toksinin reseptöre bağlanmasını önleyerek etki eder. Hayvan modellerinde, 120 kDa proteinin etkisi ile, cAMP, adenilat siklaz aktivitesi azalarak, su-sodyum hipersekresyonunun azaldığı gösterilmiştir.

İmmün sistem üzerine etki ederler: Antibiyotik verilen *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus bulgaricus* ile beslenen farelerde lamina propriada lenfosit proliferasyonu saptanmış, plazma hücrelerinin sayısı artmıştır. *Bifidobacterium breve* ile yapılan hayvan deneyinde, peyer plaklarında antikor üretiminin arttığı saptanmıştır. *L.casei* shirota suşu verildiğinde, T helper sayısında artma, IgE düzeyinde azalma görülmüştür. *S.boulardii*, barsak villus hücrelerinin % 69, krip hücrelerinin % 80’inde sekretuar IgA komponent düzeyinde artış sağlamıştır. *Lactobacillus lactis*, nötrofillerde CR3 reseptör ekspresyonunu artırarak fagositozu etkilemiştir.

Probiyotikler, proinflatuar ve antiinflatuar sitokinlerin salınımını aktive ederek immün sisteme düzenleyici etki gösterirler.

Probiyotiklerin, hayvan modellerinde, dışkıda karsinojenleri aktive eden bakteriyel enzimleri inhibe ederek; karsinojenlerin yapısını bozarak anti-karsinojen etkilerinin olduğu gösterilmiştir (1,2,11,12).

Klinik araştırmalar

Surawicz ve ark.(13) hastanede yatan antibiyotik alan hastalarına (n:116) *S.boulardii* (2x500 mg, 2 hf) başlamışlar, 11 olguda (% 9.5) ishal gelişirken, bu oran kontrol grubunda (n:64) % 21.8 olarak saptanmıştır (p=0.038).

Yine Surawicz ve ark.(14), bu kez, antibiyotik kullanımı sonucunda *C.difficile* ishali gelişen ve özgül tedavi (vankomisin 2 g/gün, 10 gün) uyguladıkları hastaların bir grubuna ilave olarak *S.boulardii* (1 g/gün, 28 gün) vermişler, kontrol grubu (vankomisin+plasebo) karşılaştırdıklarında rekürrens oranının *S.boulardii* grubunda (% 16.7), kontrol grubundan (% 50) daha az (p=0.05) olduğunu bildirmişlerdir.

D’Souza ve ark.(3), hastanede yatan ve antibiyotik tedavisi gören 97 hastaya *S.boulardii* (2x500 mg) vermiş; 7 hafta süre ile izlemişlerdir. Kontrol grubunda (n:96) 14 hastada (% 14.6) antibiyotik ishali gelişirken, *S.boulardii* verilenlerin sadece 7 (% 7.2)’sinde ishal saptanmıştır (p=0.02).

McFarland ve ark.(9), beta-laktam grubu antibiyotik tedavisi uygulananlarda *S.boulardii* kullanımının % 51 oranında antibiyotik ishali önlediğini belirtmişlerdir.

Antibiyotik ishali önleme ve tedavide, *S.boulardii* ile yapılan araştırmaların sonucu yüz güldürücüdür. Ancak, Lewis ve ark.(8), yaşlı hasta grubunda, antibiyotik tedavisi uygulananlara *S.boulardii* verilmesinin dışkıda *C.difficile* toksini saptanma oranını azaltmadığını belirtmişlerdir.

Thomas ve ark.(16) hastanede yatan, antibiyotik alan 302 hasta üzerinde prospektif, randomize, çift kör çalışma ile probiyotik bakterilerin (*Lactobacillus* GG) etkisini araştırmışlar; Laktobasil (2x10¹⁰ CFU/gün, 14 gün) verilen grup ile kontrol grubu arasında antibiyotik ishali gelişme oranları (% 29.3 ve % 29.9) arasında fark saptamamışlardır. *Bifidobacterium longum*, *Enterococcus faecium*, *B.longum*+*Lactobacillus acidophilus* ile yapılan araştırmalarda, hasta sayısının az ve verilerin objektif olmamasından dolayı yorum yapılamayacağı belirtilmektedir(11).

Yan etki, komplikasyon

Probiyotiklerin kullanımını sınırlandırabilecek en önemli yan etki, translokasyon riskidir. Günümüze değin *S.boulardii*, 1962 yılından bu yana, yaklaşık 100 ülkede binlerce hastada kullanılmış, yedi hastada *S.boulardii* fungemisi geliştiği rapor edilmiştir(11). Özellikle santral kateteri olan immün düşkün olgularda *S.boulardii* uygulanırken dikkat edilmeli, eksojen kontaminasyon riskinden dolayı kaşeler hasta odası dışında hazırlanmalıdır(5). Teorik olarak düşünüldüğünde akla gelen olası bir risk de probiyotiklerden diğer mikroorganizmalara direnç geni aktarımıdır. Probiyotik bakteriler için bu risk göz

önünde bulundurulmalıdır. Ancak, *S.boulardii* bir maya mantarı olup, antibiyotik direnci doğal dirençtir ve diğer türlere nakledilemez.

Sonuç

Pratik uygulamada probiyotiklerin yeri ne olacaktır; ne olmalıdır? Antibiyotik ishalini önlemede, özel hasta gruplarına ya da her antibiyotik kullanana mı probiyotik verilmelidir? Antibiyotik ishali geliştiğinde standart tedavi rejiminde yer almalı mıdır? Antibiyotik ishali gelişme riski, insidansı, antibiyotik ishali morbidite ve mortalite oranları göz önüne alınarak, bu sorulara yanıt arandığında, sorunun boyutlarını belirlemede ve çözüm üretmede daha geniş araştırmalara gereksinim olduğu ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Castagliuolo LM, Riegler MF, Valenick I, La Mont JT, Pathoulakis C: Saccharomyces boulardii; protease inhibits the effects of Clostridium difficile toxins A and B in human colonic mucosa, Infect Immun 1999; 67:302.
2. Çelen E, Vural T: Probiyotikler, “Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (eds): Gastroenteroloji” kitabında s.855,Türk Gastroenteroloji Vakfı, İstanbul (2002).
3. D’Souza AI, Rajkumar J, Cooke J, Bulpitt CJ: Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhoea.Meta-analysis,Br Med J 2002;324: 1361.
4. Grand RJ, Watkins JB: Development of the human gastrointestinal tract, Gastroenterology 1976;70:790.
5. Hennequin C, Kaufmann-Lacroix C et al: Possible role of catheters in Saccharomyces boulardii fungemia, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;19:16.
6. Holzapfel WH, Habarer P, Snel J, Schillinger V, Veld JHJ: Overview of gut flora and probiotics, Int J Food Microbiol 1998;41:85.
7. Kognoff MF: Immunology of the intestinal tract, Gastroenterology 1993;105:1275.
8. Lewis SJ, Patts LF, Barry RE: The lack of therapeutic effect of Saccharomyces boulardii in the prevention of antibiotic-related diarrhoea in elderly patients, J Infect 1998;36:171.
9. McFarland LV, Surawicz CM et al: Prevention of beta-lactam-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii compared with placebo, Am J Gastroenterol 1995;90:439.
10. Moore WE, Holdeman LV: Human fecal flora, Appl Microbiol 1974; 27:961.
11. Penra FJ, Filho LA, Calsada AC, Junior H, Nicloi JR: Up-to-date clinical and experimental basis for the use of probiotics,J Pediatr 2000;76 (Suppl 2) :209.
12. Reid G, Jass J, Sebulsky MT, Mc Cormick JK: Potential uses of probiotics in clinical practice, Clin Microbiol Rev 2003;16:658.
13. Surawicz CM, Elmer GW, Speelman P, McFarland LV, Chinn J, Van Belle G: Prevention of antibiotic-associated diarrhea by Saccharomyces boulardii: a prospective study, Gastroenterology 1998;96:981.
14. Surawicz CM, McFair LV, Greenberg RN et al: The search for a better treatment for recurrent Clostridium difficile disease: use of high-dose vancomycin combined with Saccharomyces boulardii, Clin Infect Dis 2000;31:1012.
15. Tannok G: Molecular assesment of intestinal microflora, Am J Clin Nutr 2001;73:410.
16. Thomas MR, Litin SC, Osman DR, Corr AP, Weaver AL, Lohse CM: Lack of effect of Lactobacillus spp. strain GG on antibiotic-associated diarrhoea: a randomized, plasebo- controlled trial, Mayo Clin Proc 2001;76:883.