

# PROBİYOTİKLER

Meral GÜLTEKİN

## Tanım; tarihçe

Sağlıklı insan florasında yüzlerce tür ve trilyonlarca sayıda mikroorganizma bir denge içerisinde yaşarlar. Flora üyeleri kendi yaşamlarını sürdürürken, fokal ve sistemik etkileri ile konağın yani bizlerin sağlığına olumlu katkılarda bulunurlar. Hekim olarak hastaya yaklaşımımızda göz önünde bulundurduğumuz “*primum non nocere*: önce zarar verme” ilkesinin temelinde öncelikle bu dengeyi bozulmaması yatar.

Antikanserojen, antiinfektif, antipiretik, antibiyotik... çeşitli “anti...”ler, insanoğlunun hastalıklarla savaşımında hizmete sunulmuş, başarı ile kullanılan ilaçlardır. Son yıllarda, bazı hastalıkların önlenmesi ve tedavisi amacıyla güncel yaklaşımların ürünü olarak tıp terminolojisine yeni terimler girmiştir: Biyoterapi, probiyotikler... İnfeksiyon hastalıkları ile savaşta, patojen mikroorganizmalara karşı antibiyotikler elimizde tek silah gibi dururken, probiyotikler (canlı için; yaşamsal; dost canlılar) bizlere ilave savunma ya da savaş gücü verebilecek mi? Ufuk çizgimizdeki değişiklikler nelerdir?

İnsan ekosisteminde, emici alan yüzeyi 2000 m<sup>2</sup> olan, katrilyonlarca mikroorganizma barındıran gastrointestinal sistem (GİS) önemli yer tutmaktadır. Barsak flora üyeleri, “kolonizasyon direnci” ile, patojenlere karşı antagonistik etki gösterirler. Canlı mikroorganizmaların ve metabolik ürünlerinin korunma ya da tedavi amacı ile kullanılmaları (biyoterapi)’nin temelinde yatan görüş budur. Çok eski yıllardan bu yana yoğurt tüketimi ile ilgili epidemiyolojik gözlemlerle başlayan, canlı mikroorganizmaların insan sağlığına olan olumlu etkileri; ilk kez Ilja Metschinokoff’ün laktik asit bakterilerinin etkileri konusundaki araştırmaları ile bilimsel dayanak bulmuş ve Metschinokoff söz konusu çalışmaları ile 1908 Nobel tıp ödülünü kazanmıştır. Ancak, son yıllara değin, canlı mikroorganizmaların terapötik kullanımı pek gündeme gelmemiştir. Çünkü, insanoğlunun mikroorganizmalara karşı olan savaşında, 1945 yılında penisilin keşfi ile bir “altın çağ” başlamıştır. Ancak, değil bir “çağ” henüz bir insan ömrü dolmadan mikroorganizmalar antibiyotiklere direnç geliştirmişler ve her geçen gün yeni direnç mekanizmaları ile “yeni, mucize antibiyotiklerin” de saltanatlarını sürdürmelerine izin vermemişlerdir. Antibiyotikler, diğer taraftan barsak florasındaki ekolojik dengenin bozulmasının önemli nedenidirler. Hastanede yatan, antibiyotik tedavisi gören hastaların % 5-10’unda ishal gelişimine neden olmaktadır. Antibiyotiğe bağlı ishal (ABI) fizyopatolojisindeki yeni bilgiler, barsak florasının kolonizasyon direncinin önemini ortaya koymuş ve probiyotikler üzerine ilgi artmıştır.

Probiyotikler; patojenlere, konak savunma sistemi üzerine etkili, mide asidi, safra, pankreas salgılarına dirençli, intestinal ekosistemde canlılığını koruyabilen, konağa yan etkileri olmayan canlı mikroorganizmalardır. Çok sayıda mikroorganizma türü ile deneysel araştırmalar yapılmaktadır. *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus casei*, *L.acidophilus*, *L.plantarum*, *E.faecium* vb. bakteriler yanısıra, *Saccharomyces cerevisiae*, *C.torulopsis* gibi mantarlar da bu alanda araştırılan mikroorganizmalardır. Üzerinde en yoğun deneysel ve klinik araştırma yapılan ve yurdumuzda da klinik kullanıma sunulmuş olan *Saccharomyces boulardii*, insan eko sisteminin değil, doğa ekosisteminin bir üyesidir. İlk kez, 1923 yılında Boulard tarafından tropikal bir meyve (lychee) kabuğundan izole edilen maya mantarıdır.

Klasik yoğurdun içeriğinde bulunan laktik asit bakterileri, mide asidi ve safra kesesi tuzlarından zarar gördüklerinden “probiyotik” tanımına uymazlar. Ancak, laktaz aktiviteleri nedeni ile laktozu parçalayıp sindirime yardımcı olurlar. Laktoz intoleransı olan yani beta-galaktozidaz enzimi olmayanların, yoğurdu süte göre daha iyi tolere etmeleri bu “dost canlılar” dan dolayıdır. Gıda sektöründe yapılan araştırmalar sonucunda, günümüzde probiyotik içeren süt ve süt ürünleri marketlerde satışa sunulmuştur. Yurdumuzda da, *L.johnsonii* *La<sub>1</sub>* mayası içeren yoğurt bulunmaktadır.

### Probiyotiklerin etki mekanizmaları

1- Patojenlerin adezyonunu önlerler: Probiyotik bakteriler gerek adhere olarak, gerekse sayı ve hacim avantajları ile GIS ve genitoüriner sistem (GÜS) patojenlerinin adezyonunu önlerler. Barsak ve ürogenital sistem epitel hücrelerinde patojenlerin giremeyeceği “kurtarılmış bölge” oluştururlar. Probiyotiklerin adezyon özellikleri suşa bağımlı değişkenlik ve konak özgülüğü gösterir.

2- Patojenlerin çoğalmasını önlerler: *S.boulevardii*'nin *C.albicans*, *Shigella*, *S.typhi*, *E.coli* üremesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, *E.histolytica*'nın eritrositlerdeki reseptörleri için yarışır ve trofozoit sayısında azalma sağlar.

Probiyotiklerin fermentasyonu sonucu ortamın pH'sının asidik olması, patojen mikroorganizmaların üremesi üzerine olumsuz etki gösterir. Metabolizma sonucu ortaya çıkan  $H_2O_2$ , *Pseudomonas* türleri, *S.typhimurium*, *C.perfringens*, *C.butyricum*, *E.coli* üremesini inhibe eder.

Patogenezinde, florada laktobasillerin azalmasının rol oynadığı bakteriyel vajinozis olgularında laktobasil kullanımı sonucunda vaginal rekolonizasyonun sağlandığı, *G.vaginalis* ve *Mobiluncus* türlerinin üremelerinin inhibe olduğu gösterilmiştir. İn-vitro ortamda, yoğun *L.acidophilus* üremesi sonucu, HIV çoğalmasının da inhibe olduğu saptanmıştır.

Laktobasiller ayrıca bakteriyosin yapımları ile patojenlerin üremelerini inhibe ederler. Patojen mikroorganizma popülasyonunun azalması sonucunda, bakteriyel translokasyon, luminal endotoksin ve endotoksin translokasyonu azalır.

3- Barsak enzim aktivitesine etki ederler: Probiyotik bakteriler laktaz, maltaz, sukraz aktivitesini arttırmırlar. Söz konusu disakkaridaz etkilerinin artması sonucunda, emilemeyen karbonhidratların sindirimi kolaylaşır, ozmotik ve metabolik denge korunur. *S.boulevardii* poliaminleri de, aminopeptidazların olgunlaşmasını sağlar, enterosit membranında glukoz taşıyıcılarının sayılarında artışa neden olurlar.

4- Toksin ve toksin reseptörlerine etki ederler: Hayvan deneylerinde, kolera toksini ve *S. boulevardii* verilen grupta, kontrol grubuna göre su ve sodyum hipersekresyonunun azaldığı gösterilmiştir. *C.difficile* toksin A ile yapılan araştırmalarda da, *S.boulevardii* verilen hayvanlarda, ileum fırçamsı kenar yapısının korunduğu gösterilmiştir. Söz konusu etkilerden, *S. boulevardii*'nin 54 kDa ve 120 kDa ağırlığında iki proteini sorumludur. 120 kDa protein, *E.coli* ve *V.cholerae* toksinlerinin etkilediği ortamda, barsak hücreleri tarafından üretilen CAMP azalmasını, böylece su ve sodyum sekresyonunun azalmasını sağlar. 54 kDa protein ise *C.difficile* toksin A üzerine etki eder. Bu etki iki şekilde gerçekleşir:

1. Toksine direkt etki ederek

2. Toksin reseptörüne toksin bağlanmasını önleyerek.

5- Patojenlerle besin maddeleri için yarışırlar: ABİ olgularının 1/3'ünde etken olan *C.difficile*, üremek için monosakkaridlere gereksinim duyar. Probiyotikler, söz konusu monosakkaridleri tüketerek *C.difficile* üremesini inhibe ederler.

6- Bağışık sisteme etki ederler: Probiyotikler, sistemik etkilerini immün sistem üzerinden gösterirler. Sıçanlarda yapılan araştırmalarda, intra-peritoneal *P.aeruginosa* injeksiyo-

nu sonrası *L.casei* verildiğinde, interferon yapımı, fagosit aktivasyonu, özgül IgM düzeyinde artış ve kontrol grubuna göre yaşam sürelerinde uzama saptanmıştır. *L.casei shirota* suşu ile yapılan hayvan deneylerinde de, T helper sayısında artma; IgE düzeyinde azalma gözlenmiş, tümör insidansı da azalmıştır.

Rota virus diyaresi olan bebekler, *L.casei* fermente süt ile beslendiğinde, akut dönemde özgül olmayan, iyileşme döneminde özgül IgA düzeyinde artma olduğu belirtilmiştir. Özgül IgA geç yanıt olarak ortaya çıktığından, probiyotığın reinfeksiyonu önlemede rolü vardır.

sIgA barsak epitelinin korunmasında önemli bir bariyerdir ve *S. boulandii* poliaminleri, barsak villus hücrelerinin % 69, kript hücrelerinin % 80'inde sekretuar komponent düzeyinde artışa neden olurlar.

Laktobasiller, çeşitli sitokinlerin salınımını aktive ederek, infeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar ve gıda allerjilerinin önlenmesi ve tedavisinde etkin olurlar. TGF, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 aktivasyonu sonucu sIgA artışı; IFN gama, IFN alfa, IL-1, IL-6, IL-12 üzerinden makrofaj aktivasyonunu sağlayarak infeksiyöz ajanlar ile immun sistem üzerinden savaşırlar.

7- Anti-kanserojen etkileri: Probiyotiklerin heyecan uyandıran bir diğer özelliği de anti-kanserojen etkileridir. Yoğurt ile beslenenlerde bazı kanserlerin insidansının daha az olduğuna ilişkin geçmiş yılların gözlemleri ve son yılların epidemiyolojik verileri, dikkatleri bu alanda probiyotikler üzerine çekmiştir. Deney hayvanları ile yapılan araştırmalar, probiyotiklerin barsak kanseri, KC kanseri oluşumunu ve primer tümör metastazını azalttığını göstermektedir. *L.bulgaricus*'dan elde edilen blastolizin, anti-tümöral bir maddedir, bazı anti-kanserojen ilaçların yapısında bulunur. Probiyotikler, dışkıdaki karsinojenleri aktive eden bakteriyel enzimleri inhıbe ederek, karsinojenlerin yapısını bozarak ve bağışık sistemi uyarak anti-karsinojen etki gösterirler.

### Probiyotiklerin “yeni ufuklarda” rolleri

Ekosistem dengesini devam ettirmeğe ya da bozulan dengeyi onarmaya yönelik etkilere dolaylı, probiyotiklerin çok geniş bir klinik yelpazede adları geçmektedir. İnflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit, ürogenital sistem infeksiyonları, atopik dermatit, gıda allerjisi, hiperkolesterolemi gibi. Literatürde; atopik dermatiti olan çocukların diyetine *L.rhamnosus GG* ilavesi ile; tekrarlayan vaginit, bakteriyel vaginosis, üriner sistem infeksiyonları olan kadınlarda *L.rhamnosus GR-1* kullanımı ile olumlu sonuçlar alındığına ilişkin çalışmalar mevcuttur. *Helicobacter pylori* infeksiyonu sağaltımında, tedavi rejimine probiyotik eklenmesi ile GIS yan etkilerinin azaldığı belirtilmektedir. Ancak, söz konusu alanlarda hayvan deneyleri çok olmasına karşın, ufkun netleşmesi için kontrollü klinik araştırmalara, bilgi birikimine gereksinim vardır.

Günümüzde, probiyotikler özellikle ishal önlenmesi ve tedavisinde pratik uygulamada kullanıma sunulmuştur. Yurdumuzda da ruhsatı bulunan *S.boulandii*; ABİ önlenmesinde, ABİ rekürrensünün önlenmesinde ve tedavisinde; nazogastrik sonda ile beslenen hastalarda ishalin önlenmesinde, turist diyaresinde, disakkaridaz yetmezliği olgularının tedavisinde, HIV pozitif olgularda ishal tedavisinde kullanılmaktadır.

Diareler, gelişmiş veya az gelişmiş tüm toplumlarda, bir taraftan önemli bir morbidite, mortalite nedeni olmaları; tıbbi maliyetlerinin yüksek oluşu; diğer taraftan da, giderek artan antibiyotik direnci ve antibiyotiklerin uygunsuz, aşırı kullanımının getirdiği yan etkilerden dolayı, günümüzde de önemli sağlık sorunlarından biri olma özelliklerini sürdürmektedirler. İshal olgularındaki terapötik yaklaşımlara probiyotikler yeni bir ufuk açısı eklemiştirler. Çift kör, plasebo kontrollü prospektif araştırmalarda, *S.boulandii* kullanan

gruplarda ABI insidansının azaldığı gösterilmiştir. Tekrarlayan *C.difficile* enteriti olanlarda da, *S.boulardii* ile nüks oranının azaldığını belirten araştırmalar vardır.

Laktobasiller, endokardit, bakteremi, ürosepsis, amnionitis, sistit olgularından etken olarak izole edilebilen “fırsatçı patojen” tanımına giren bakterilerdir. İmmün sistemi baskılanmış hayvanlarda probiyotik verilmesi sonrası mezenterik lenf nodlarında bakteri saptanmıştır. Söz konusu translokasyon riski bakteriyel probiyotik tedavisi gören özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda gözardı edilemez. *S.boulardii*, sindirilmeden barsak kanalı boyunca ilerler, GİS kanalı boyunca canlılığını korur, ancak çoğalmaz adhere olmaz, kalıcı kolonizasyon olmaz ve tedaviden bir hafta sonra artık dışkıda saptanmaz. Bu nedenlerden dolayı, *S.boulardii* kullanımında translokasyon riskinden uzaklaşmaktadır. AIDS olgularında gelişen ishal tedavisinde *S.boulardii* kullanılmış, yan etki gözlenmemiştir.

*S.boulardii* tedavisi sırasında fungemi gelişen olgular incelendiğinde, hastaların tümünde santral venöz katater olduğu dikkati çekmektedir. Bu hastalarda *S. boulardii*, eksojen olarak bulaştığından, *S.boulardii* kaşelerinin hasta odasının dışında hazırlanması önerilmektedir.

Probiyotik bakteriler, antibiyotiklere duyarlıdır ve antibiyotik i.v. yoldan da uygulanırsa, probiyotiğin aktivitesi azalmaktadır. *S. boulardii* ise antibiyotiklere dirençlidir, nistatine duyarlıdır. Flukonazol ise 4-6 saat aralıklarla uygulanabilir.

Probiyotik kullanımında göz önünde bulundurulması gereken en önemli yan etki olasılığı, probiyotiklerden flora üyelerine direnç geni transfer riskidir. *S.boulardii*'de bulunan direnç, doğal direnç olup, genetik olarak diğer türlere aktarılamaz. Laktobasil türlerindeki glikopeptid direncinin plazmidde kodlanmadığı, bu suşların Van A, Van B, Van C glikopeptid direnç geni içermediği gösterilmiştir. Ancak, infeksiyon hastalıklarının tedavisinde yeni ufuklarda dolaşır iken, pratikte henüz bildirilmeyen ama teorik olarak olasılığı bulunan tüm ayrıntılar göz önünde bulundurulmalıdır.

Her alanda ufkumuzu genişletmemize katkısı olan ANKEM Kongresi'nde, bilgi birikimlerimizi paylaşarak, probiyotiklerin “yeni ufuklardaki rollerini” hep birlikte belirleyeceğiz.

#### KAYNAKLAR

- 1- Armuzzi A, Cremonini F, Bartolozzi F, Canducci F, Candelli M, Ojetti V, Cammorota G: The effect of oral administration of Lactobacillus GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during Helicobacter pylori eradication therapy, *Aliment Pharmacol Ther* 15:163 (2001).
- 2- Bergogne-Berezin E: Treatment and prevention of antibiotic associated diarrhea, *Int J Antimicrob Agents* 16:521 (2000).
- 3- Dunne C, Murphy L, Flynn S, O'Mahony L, O'Halloran S: Probiotics: from myth to reality. Demonstration of functionality in animal models of disease and in human clinical trials, *Antonie Van Leeuwenhoek* 76:1 (1999).
- 4- Elmer G W, Surawicz C M, McFarland LV: Biotherapeutic agents, *JAMA* 275:870 (1996).
- 5- Filho-Lima J V, Vieira E C, Nicoli J R: Antagonistic effect of Lactobacillus acidophilus, Saccharomyces boulardii and Escherichia coli combinations against experimental infections with Shigella flexneri and Salmonella enteritidis subsp.typhimurium in gnotobiotic mice, *J Appl Microbiol* 88:365 (2000).
- 6- Fuller R, Perdigon G: *Probiotics 3*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (2000).

- 7- Gibson G R, Roberfroid M B: *Colonic Microbiota, Nutrition and Health*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (1999).
- 8- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, Campieri M: Probiotics in infective diarrhoea and inflammatory bowel diseases, *J Gastroenterol Hepatol* 15:489 (2000).
- 9- Holzapfel W H, Haberer P, Snel J, Schillinger U, Veld J H J: Overview of gut flora and probiotics, *Int J Food Microbiol* 41:85 (1998).
- 10- Ishibashi N, Yamazaki S: Probiotics and safety, *Am J Clin Nutr* 73:465S (2001).
- 11- Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, Salminen S: Probiotics: effect on immunity, *Am J Clin Nutr* 73:444S (2001).
- 12- Kasper H: Protection against gastrointestinal diseases – Present and future developments, *Int J Food Microbiol* 41:127 (1998).
- 13- Kirjavainen PV, Gibson GR: Healthy gut microflora and allergy: factors influence development of the microbiota, *Ann Med* 31:288 (1999).
- 14- Klein G, Halmann C, Casas I A, Abad J, Louwers J, Reuter G: Exclusion of vanA, vanB and vanC type glycopeptid resistance in strains of *Lactobacillus reuteri* and *Lactobacillus rhamnosus* used as probiotics by polymerase chain reaction and hybridization methods, *J Appl Microbiol* 89:815 (2000).
- 15- Marteau PR, Vrese MD, Cellier CJ, Schrezenmeir J: Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics, *Am J Clin Nutr* 73:430S (2001).
- 16- McFarland LV: Epidemiology, risk factors and treatments for antibiotics-associated diarrhea, *Dig Dis* 16:292 (1998).
- 17- Mombelli B, Gismondo MR: The use of probiotics in medical practice, *Int J Antimicrob Agents* 16:531 (2000).
- 18- Niault M, Thomas F, Prost J, Ansari F H, Kalfon P: Fungemia due to *Saccharomyces* species in a patient treated with enteral *Saccharomyces boulardii*, *Clin Infect Dis* 28:930 (1999).
- 19- Osset J, Bartolome RM, Garcia E: Assesment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells, *J Infect Dis* 183:485 (2001).
- 20- Pessi T, Sutas Y, Hurme M, Isolauri E: Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Clin Exp Allergy* 30:1804 (2000).
- 21- Reid G: Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection, *Am J Clin Nutr* 73:437S (2001).
- 22- Reid G, Bruce AW, Fraser N, Heinemann C, Owen J, Henning B: Oral probiotics can resolve urogenital infections, *FEMS Immunol Med Microbiol* 30:49 (2001).
- 23- Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, Johansson R: Impact on the composition of the faecal flora by probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis, *Aliment Pharmacol Ther* 13:1103 (1999).
- 24- Vrese MM, Stegelmann A, Richter B, Fenselau S, Lauè C, Schrezenmeir J: Probiotics-compensation for lactose insufficiency, *Am J Clin Nutr* 73:421S (2001).
- 25- Wolowski I, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL: Protective role of probiotics in colon cancer, *Am J Clin Nutr* 73:451S (2001).