

PROBİYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMASI

İlknur KALELİ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DENİZLİ
ikaleli@pau.edu.tr; bkaleli@netscape.net

ÖZET

Probiyotikler, yeterli miktarda verildiğinde, konakçıda sağlığa yararlı etki yapan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır. Probiyotiklerin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, konakçısındaki etkileri, barsak pH'sını değiştirmek, antimikrobiyal ürünler üreterek patojen bakterilerin üremesini inhibe etmek, bağlanma bölgeleri ve besin maddeleri için patojen bakterilerle yarışmak, immunmodulator hücreleri uyarmak olarak sayılabilir.

Anahtar sözcükler: probiyotikler, probiyotiklerin etki mekanizması

SUMMARY

Activity Mechanism of Probiotics

Probiotics are defined as "live microorganisms that, when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host". The mechanism of their effects are not completely understood, but may involve modifying gut pH, antagonizing pathogens through production of antimicrobial compounds, competing for pathogen binding and receptor sites as well as for available nutrients and growth factors, stimulating immunomodulatory cells.

Keywords: activity mechanism of probiotics, probiotics

Probiyotikler sağlığa faydalı, canlı bakteri içeren yiyecekler olarak tanımlanır. Probiyotiklerin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Probiyotik kelimesi "yaşamsal, canlı için" anlamına gelir⁽¹³⁾. Probiyotik kavramı, 1908 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü kazanan Metchnikoff'a uzanır. Metchnikoff Bulgaristan ve Kafkasya'da yaşayan insanların uzun ömürlü olmasını, probiyotiklerden zengin gıdaları fazla tüketilmesiyle açıklamıştır.

DSÖ probiyotikleri, uygun miktarlarda verildiklerinde, konakta sağlığa yararlı etki yapan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlamıştır⁽⁴⁾. Bir maddenin probiyotik olabilmesi için sağlığa yararlı olduğu ve güvenli olduğu bilimsel olarak tespit edilmelidir.

Probiyotik olarak en sık kullanılan mikroorganizmalar laktik asit bakterileridir. Bunlar sağlıklı hayvanların barsak florasında bulunur. Laktik asit bakterilerinin dışında *Bacillus* spp., mayalar (*Saccharomyces cerevisiae* ve *Saccharomyces boulardii*) ve flamantöz mantarlar (*Aspergillus*

oryzae) probiyotik preparatlarında kullanılır⁽¹³⁾.

Probiyotik bakteriler barsaktaki hücreler ile ilişki içindedir ve onları etkiler. Laktik asit ile yiyeceklerin fermentasyonu, folik asit miktarını artırır. Benzer şekilde niasin ve riboflavin seviyelerinde de artış görülür. Laktik asit bakterileri barsak lümenine çeşitli enzim ve vitaminler salgırlar. Bakteriyel enzimatik hidrolizler, serbest yağ asiti, kısa zincirli yağ asidi, laktik asit, propionik asit ve bütirik asit üretimini artırır⁽¹³⁾. Kısa zincirli yağ asitleri emildiğinde, koşağın enerji havuzuna katkıda bulunur ve kolonik mukozayı patolojik değişikliklere karşı korur. Serbest yağ asitleri barsak lümeninin uygun PH'sının korunmasını sağlar. Böylece karsinogen metabolitlerin ve patojen bakterilerin üremesini baskılar⁽¹⁵⁾.

Probiyotiklerin etki mekanizması, mikrobiyal ekoloji üzerindeki etkileri, immün fonksiyon üzerine etkileri ve intestinal epitel üzerine etkileri içerir. Probiyotikler kişiye ve suşa spesifik etkiler gösterirler. Aside, safraya dirençleri, GIS'te kolonize olmaları ve klinik etkileri deği-

şıktır. Aynı zamanda probiyotik bakterilerin in-vivo ve in-vitro etkileri her zaman aynı değildir.

Probiyotiklerle ilişkili iki terim daha vardır. Prebiyotik: barsaktaki bazı mikroorganizmaların çoğalmasını artıran, insan ya da hayvan sağlığını olumlu yönde etkileyen, sindirilmeyen karbonhidratlardır. Laktosukroz, frukto ve galakto oligosakkaritler, inülin bunlara örnektir. Probiyotik ve prebiyotikler birlikte alındığında, simbiyotik olarak adlandırılırlar^(1,2,3).

Probiyotiklerin nasıl etki ettiğini anlamak için gastrointestinal sistemin mikrobiyolojisi, fizyolojisi ve sindirim işlemi hakkında bilgi sahibi olmak gerekir. Doğumda gastrointestinal sistem sterildir. Gastrointestinal sistem kolonizasyonu doğumdan hemen sonra maternal, vajinal ve intestinal flora ile başlar. Diğer kaynaklar diyet ve çevredir⁽²⁾.

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde doğan çocukların barsak florasında değişiklikler vardır. Anne sütüyle beslenen bebeklerde *Bifidobacterium*'lar hakim olurken, mama ile beslenenlerde *Enterobacteriaceae*, *Bacterioides*, *Clostridium*'lar, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve *Streptococcus*'ları içeren kompleks bakteriyel flora hakimdir^(7,14). Bu bakteriler önemlidir, çünkü onlar epiteliyal hücre gen ekspresyonunu yönetirler. Uygun flora oluşturarak daha sonra gelecek patojen bakterilerin üremesine engel olurlar. Gelişme sırasında barsak florası değişir. Ağızda fakültatif anaeroblar ve anaeroblar (*Streptococcus*, *Bacterioides*) ve mantarlar bulunur. Özofagusta önemli mikrobiyal kolonizasyon yoktur. Mide ve duodenumda 10^4 CFU/g *Candida albicans*, *Bacterioides*, *Lactobacillus*, streptokoklar bulunur. *Helicobacter pylori* gastrik içeriğe adapte olmuştur. Jejunumda yine *C.albicans*, *Bacterioides*, *Lactobacillus*, *Streptococcus* bulunur. İleumdan sonra bakteriyel kolonizasyon 10^7 - 10^8 CFU/g'dan, kolonda 10^{10} - 10^{11} CFU/g'a ulaşır. Burada *Bacterioides*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* ve *Streptococcus* türleri bulunur⁽⁷⁾. Gastrointestinal sistemdeki mikroorganizmalar konağa faydalı, zararlı veya nötral davranışa sahiptirler. Normal kolon florası, toplam kolon memeli hücrelerinin on katı kadar bakteri içerir. Flora bakterileri ile konak arasında simbiyotik bir ilişki vardır. İnce barsak ve kalın barsaktaki

mikroorganizmalar sindirim işlemini tamamlarlar. İntestinal mikroorganizmalar vitamin üretirler ve non-patojendirler. İntestinal flora bakterilerinin üremesi sonucu oluşan metabolik asitler (laktik asit, asetik asit) barsak içeriğinin pH'sını düşürerek patojen bakterilerin üremesine engel olurlar⁽⁵⁾. Probiyotikler bakteriyel peptid ve müsinin sentez ve sekresyonunu etkileyerek intestinal mukozanın koruyucu fonksiyonunu arttırmaları. Normal mikrobiyal flora gastrointestinal sistemin bariyer fonksiyonunu arttırarak bakteri ve antijenlerin translokasyonuna engel olur⁽⁴⁾.

Gastrointestinal sistem vücudun içi ile dışı arasında köprüdür. Son zamanlardaki araştırmalar barsak mikroflorası ile konak arasında karşılıklı etkileşme olduğunu göstermiştir. Özellikle barsak bariyerini sağlamlaştırmada ve epiteliyal değişimde bakterilerin önemli rolü olduğu anlaşılmıştır. İntestinal mikrofloranın konakçı için faydaları, vitamin K sentezi, absorbe edilmeyen yiyeceklerden kısa zincirli yağ asidi üreterek enerji sağlamak, patojenlerin üremesine engel olmak, intestinal bariyer bütünlüğüne destek olmak ve mukozal immun dengeyi sağlamak olarak sıralanabilir. Deneysel hayvan çalışmalarında intestinal flora bulunmayanlarda, ince vili, yüzeyel kripler, düşük lökosit sayısı, Peyer plaklarının sayısı ve yoğunluğunda azalma gibi yapısal ve fonksiyonel değişiklikler görülmüştür⁽¹⁰⁾.

Probiyotiklerin intestinal epitel üzerine etkileri

Probiyotik bakterilerin intestinal epitel üzerine direkt ve indirekt olarak etkileri vardır. Bunlar; bariyer fonksiyonunu arttırmak, mukozal immun sistemi düzenlemek, antimikrobiyal üretimi ve intestinal mikroflorayı değiştirme olarak sayılabilir.

Probiyotiklerin bariyer fonksiyonu

Çeşitli probiyotik bakterileri intestinal epitel bariyer fonksiyonunu arttırır. Örneğin, IL-10 yetmezliği olan farelerde probiyotik kokteyli olan VSL#3'ün oral alınımının intestinal epitel bütünlüğünün ve bozulmuş kolon fonksiyonlarının düzeltilmesinde faydalı olduğu gösteril-

miştir⁽¹⁰⁾. Birçok laktobasil suşu intestinal MUC3 ve MUC2 ekspresyonunun artmasına neden olur⁽¹⁵⁾. Böylece müküs tabakasını arttırarak bariyer fonksiyonunu geliştirir. *Lactobacillus* GG intestinal epitel hücrelerinin apoptozisine engel olarak bariyer fonksiyonunu arttırır⁽¹⁶⁾. *Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus acidophilus*'un tight-junction bölgelerinde aktinin ve oklidinin fosforilasyonunu arttırdığı, böylece enteroinvaziv *Escherichia coli*'nin intestinal epitele invazyonuna engel olduğu gösterilmiştir⁽²⁾.

Bazı probiyotik ajanlar, TLR-spesifik immün sitimilatör etkiye sahiptir. Böylece intestinal epiteliyal bariyeri düzeltirler ve konağı korurlar. Probiyotiklerin epiteliyal bariyer fonksiyonunu TLR-2 ilişkisiyle modüle ettiği düşünülür. TLR-2 bakteriyel lipoproteinleri, lipoteikoik asiti tanır.

İntestinal floranın değiştirilmesi

Probiyotikler, patojenlerin üremesine ve invazyonuna birçok yolla engel olurlar. Probiyotikler müküs katmanı ve epiteliyal hücrelerdeki sınırlı sayıdaki yerler için patojen bakterilerle yarışır. Aynı zamanda patojenlerin üremek için gereksinim duydukları besin maddelerini tüketerek, patojenlerin üremesini inhibe ederler. Probiyotikler hidrojen peroksit, organik asit ve bakteriyosin gibi antimikrobiyal maddeler üretirler. Örneğin, in-vitro ve in-vivo çalışmalarda *Bifidobacterium infantis*'in *Bacteroides vulgatus*'un üremesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Probiyotikler aynı zamanda kolonda yağ asidi profilini değiştirerek intestinal mikroflorayı değiştirebilirler. VSL#3 probiyotik suşu linoleik asiti antiinflamatuvar ve antikarsinojenik özelliği olan konjüge linoleik asite çevirdiği tespit edilmiştir.

Probiyotiklerin immün sistem üzerinde etkileri

Probiyotiklerin bulunması, mukozal immün sistemde birçok modifikasyonlara neden olur. Bunlar antikor üretimini arttırmak, fagosit ve NK hücrelerinin aktivitesini arttırmak, nükleer faktör kapp-B (NFκB) yolağını modüle etmek ve T hücre apoptozisini indüklemektir. Probiyotikler genellikle IL-10 ve TGF-β gibi in-

tesitinal anti-inflamatuvar sitokin üretimini arttırmakla birlikte, TNF-α, IF-γ, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin üretimini düşürür^(8,12). *Bifidobacterium breve*, *S.thermophilus*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Ruminococcus gnavus* gibi probiyotik bakterilerin, lipopolisakkaritin indüklediği TNF-α sekresyonunu düşürdüğü gösterilmiştir⁽¹¹⁾. İleoa-nal anastomozu olan hastalara probiyotik tedavisi verildiğinde, IF-α, IL-1 β, IL-8 mRNA seviyelerinde düşme ve PNL sayısında azalma görülmüştür⁽⁶⁾. Probiyotik tedavisinin aynı zamanda poş infiltrasyonu olan hastalarda IF-γ ve IL-1α üretiminde düşüşe, indüklenabilir nitrik oksit sentezinde ve jelatinaz aktivitesinde azalmaya neden olmuştur. Chron's hastalığı olanlarda ileal örneklerde TNF-α salınımı ve CD4 hücre sayısında azalmaya neden olmuştur. Probiyotikler epitel hücreler ile ilişki içine girerler ve sitokin üretimini değiştirirler. Epitel hücreler bakteri ve bakteri komponentlerine karşı IL-8 gibi pro-inflamatuvar sitokin salmalarına rağmen probiyotiklere karşı herhangi bir cevap göstermezler. Bazı probiyotikler anti-inflamatuvar cevap gösterirler ve nükleer faktör kapp-B (NFκB) yolunu inhibe ederler⁽⁹⁾. *Lactobacillus rhamnosus* GG kolon hücrelerinde sitokinin indüklediği apoptozise engel olur. Probiyotik bakteriler patojenik bakteri DNA'sına karşı sistemik inflamatuvar bakteri cevabını baskılayabilirler. İntestinal epiteliyal hücreler, birçok anti-jen sunan molekül ve kostimulatör molekülleri üretir ve CD4-CD8 regülatör T cell aktivasyonunda rol alır. Probiyotikler epiteliyal bariyer fonksiyonunu TLR-2 ilişkisiyle düzenler. TLR-2 bakteriyel lipoproteinleri, lipoteikoik asiti ve zimojeni tanır.

Dendritik hücreler barsak boyunca bulunan, antijen sunan hücrelerdir. Enterik antijenleri naiv T hücrelerine sunar. Böylece T hücre aktivasyonu ve değişimine neden olurlar. Dendritik hücreler değişik mikrobiyal suşlar arasında ayırım yapabilirler. Mikroorganizmalar dendritik hücreleri stimüle ederler. Bunun sonucunda Th1, Th2, Treg hücre cevabı oluşur. Bazı probiyotik bakteriler, az miktarda TNF alfa ve IL-12 salınımı ve artmış IL-10 seviyesi ile karakterize, dendritik hücre maturasyon paternini indükler. *Bifidobacterium*'lar özellikle dendritik

hücreler tarafından IL-10 üretimini indükler ve CD-40 ve CD-80 moleküllerinin ekspresyonunu azaltır. IL-10 üretimindeki artış direkt anti-inflamatuar etki edebilir ve Treg hücrelerinin jenerasyonunu zenginleştirir. *Bifidobacterium*'ların tersine bazı laktobasil suşları CD-40 ve CD-80 ekspresyonunu arttırıp pro-inflamatuar sitokin üretimini azaltır. Probiyotik bakterileri ile dendritik hücreler arasındaki ilişki immun regülasyona neden olur⁽⁹⁾.

Probiyotiklerin oral alınmasının kadın genital sistemi, solunum yolu, cilt ve nazal mukozada immüniteyi değiştirdiği gösterilmiştir. *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* suşlarının çocuklarda dermatiti tedavi ettiği gösterilmiştir. İlgünç olarak probiyotik alınması kolondaki bakteri sayısını değiştirmez. Bu sonuçlar, probiyotiklerin kolondaki kolonizasyonu değiştirmekten çok immün sistemi değiştirdiğini desteklemektedir.

Probiyotiklerin diyare üzerine etkileri

Probiyotiklerin antibiyotik kullanımına bağlı gelişen diyareye engel olduğuna dair bilgiler mevcuttur. Kolonik kısa zincirli yağ asiti oluşumunda düşme ve sindirilmeyen karbohidratlara bağlı hiperosmolaritenin antibiyotik ilişkili diyareyi arttırdığı düşünülmektedir. Probiyotikler, kolondaki florayı düzelterek ve immün sistemi stimüle ederek antibiyotiğe bağlı diyarenin önlenmesinde etkili olurlar. Mikrobiyal popülasyonun stabilizasyonu kısa zincirli yağ asiti üretimine neden olur. Özellikle asetat, propiyonat ve bütirat, kısa zincirli yağ asitleri difüzyon ile veya taşıyıcılar aracılığıyla absorbe edilirler. Böylece onların bulunması kolonik su ve sodyum absorpsiyonunu stimüle eder. Sonuçta şekilli dışkı oluşur. Ayrıca kısa zincirli yağ asitleri kolonositlere besin sağlar. *S.boulardii* ve *Lactobacillus* antibiyotiğe bağlı diyarede en çok kullanılan probiyotiklerdir. Çocuklarda *Rotavirus*'a bağlı diyarelerde, probiyotikler *Rotavirus*'a karşı IgA antikorlarını arttırır ve immün sistemi güçlendirir ve viral yayılmayı azaltır.

Probiyotiklerin kanser üzerine etkisi

Probiyotiklerin kanseri süprese ettiğine dair direkt deneysel kanıtlar olmamasına rağmen

indirekt olarak kanser üzerine etkili olduğu bildirilmektedir. Probiyotiklerin kimyasal karsinojenlere karşı hassasiyeti azalttığı bildirilmiştir⁽¹³⁾:

- Alınan karsinojenleri detoksifiye ederler.
- Barsağın içeriğini değiştirirler. Böylece karsinojenik bileşiklere neden olacak bakterilerin sayısı ve metabolik aktivitesini azaltırlar.
- Bütirat gibi metabolik ürünleri üretirler.
- Tümör hücrelerinin gelişmesini inhibe edecek bileşikler üretirler.
- Kanser hücrelerinin proliferasyonuna karşı immün sistemi stimüle ederler.

Sonuç olarak; probiyotikler barsaklarda mikrobiyal dengeyi sağlayarak, konakçının sağlığını olumlu yönde etkileyen canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanabilir. Hem gastrointestinal sistem hem de immün sistem üzerindeki etkilerinden dolayı birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

- Bruzzese E, Volpicelli M, Squaglia M, Tartaglione A, Guarino A: Impact of prebiotics on human health, *Dig Liver Dis* 2006;38 (Suppl 2):S283-7.
- Ewaschuk JB, Dieleman LA: Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel disease, *World J Gastroenterol* 2006;12(37):5941-50.
- Fedorak RN, Madsen KL: Probiotics and prebiotics in gastrointestinal disorders, *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20(2):146-55.
- Gültekin M: Probiyotikler, *ANKEM Derg* 2004;18(Ek 2):287-9.
- Heczko PB, Strus M, Kochan P: Critical evaluation of probiotic activity and lactic acid bacteria and their effects, *J Physiol Pharmacol* 2006;57(Suppl 9):5-12.
- Lammers KM, Vergopoulos A, Babel N et al: Probiotic therapy in the prevention of pouchitis onset: decreased interleukin-1beta, interleukin-8, and interferon-gamma gene expression, *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(5):447-54.
- Limdi JK, O'Neill C, McLaughlin J: Do probiotics have a therapeutic role in gastroenterology?, *World J Gastroenterol* 2006;12(34):5447-57.
- Maassen CB, van Holten-Neelen C, Balk F et al: Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered *Lactobacillus* strains, *Vaccine* 2000;18(23):2613-23.
- Madsen K: Probiotics and the immun response, *J Clin Gastroenterol* 2006;40(3):232-4.

10. Madsen K, Cornish A, Soper P et al: Probiotic bacteria enhance murine and human intestinal epithelial barrier function, *Gastroenterol* 2001;121(3):580-91.
11. Menard S, Candalh C, Bambou JC, Terpend K, Cerf-Bensussan N, Heyman M: Lactic acid bacteria secrete metabolites retaining anti-inflammatory properties after intestinal transport, *Gut* 2004;53(6):821-8.
12. Morita H, He F, Fuse T et al: Adhesion of lactic acid bacteria to caco-2 cells and their effect on cytokine secretion, *Microbiol Immunol* 2002;46(4):293-7.
13. Parvez S, Malik KA, Ah Kang S, Kim HY: Probiotics and their fermented food products are beneficial for health, *J Appl Microbiol* 2006;100(6):1171-85.
14. Salminen S, Isolauri E: Intestinal colonization, microbiota, and probiotics, *J Pediatr* 2006;149(Suppl 5):S115-20.
15. Santosa S, Farnworth E, Jones PJ: Probiotics and their potential health claims, *Nutr Rev* 2006;64(6):265-74.
16. Yan F, Polk DB: Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells, *J Biol Chem* 2002;277(52):50959-65.