

Fonksiyonel Süt Ürünlerinin Bağışıklık Sistemi Üzerine Etkisi ve Yakult Örneği

Çağdaş Koçak, Tuğba Kök Taş[✉]

Süleyman Demirel Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Isparta

Geliş Tarihi (Received): 28.03.2013, Kabul Tarihi (Accepted): 10.06.2013

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): tugbakoktas@sdu.edu.tr (T. Kök Taş)

☎ 0 246 211 17 34 📠 0 246 237 12 55

ÖZET

Son yıllarda kaliteli ve sağlıklı bir yaşam için insanlar dengeli ve düzenli beslenmeye yönelmektedirler. Bu sebeple bilinçli tüketici fonksiyonel gıdalara ihtiyaç duymaktadır. Fonksiyonel süt ürünlerini özellikle probiyotik özellik içeren ürünlerden; asidofilus sütleri, probiyotik yoğurtlar, kefir, yakult, kımız ve dahi gibi ürünler oluşturmaktadır. Fonksiyonel süt ürünlerinin tüketimi kişilerin bağırsak florasına ve bağışıklık sistemine olumlu katkı sağlamaktadır. Yararlı bakteriler bağırsak hücrelerine tutunarak ve antibakteriyel metabolitler üreterek mukozal sisteme immün yanıt oluşturabilmektedirler. Ayrıca ürettikleri reaktif oksijen ve nitrojen türleri, lizozomal enzim ve monokinlerin üretimi ile yabancı maddelere fagositik aktivite göstermektedirler. Yapılan araştırmalarda fonksiyonel süt ürünlerinde kullanılan probiyotik özellikli mikroorganizmaların tüketimi ile fagositik aktivitenin göstergesi olan monositler ve nötrofiller gibi lökositlerin yüzde oranlarında artış olduğu belirtilmektedir. Örneğin yakult fermente içeceği üç hafta süresince tüketen gönüllü kişilerde lenfosit hücre aktivitesinin olumlu etkilendiği belirtilmiştir. Bu derlemenin amacı farklı fonksiyonel süt ürünlerinin bağışıklık sistemine etkileri ile ilgili araştırmaları ve ülkemizde tanınmayan Yakult ürünü hakkında bilgi sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel gıda, Yakult, Probiyotik, Bağırsak bağışıklık sistemi

Effect of Functional Dairy Products on Immune System and Yakult Instance

ABSTRACT

In recent years, people have had a tendency to regular and balanced diet in order to maintain a high quality life style. Therefore health-conscious consumers have increased their need for functional foods. Functional dairy products comprise of several products with probiotic properties including the acidophilus milk, probiotic yoghurt, kefir, yakult, kımız and dahi. The consumption of functional dairy products aids the gut flora and supports the immune system. Beneficial bacteria colonize onto the intestinal epithelial cells and may develop an immune response for the mucosal and the systemic system by producing metabolites with antibacterial properties. Additionally, the reactive oxygen and nitrogen species that they produce display phagocytic activity against foreign materials and microorganisms through the production of lysosomal enzymes and monokines. Conducted studies reported elevated percentage levels of leukocytes including monocytes and neutrophils, which are the indicators of phagocytic activity, upon consumption of probiotic microorganisms used in functional dairy products. For example, in the experiments with volunteers that daily intake (during three weeks) of yakult provides a positive effect on NK-cell activity. This present study aims to present relevant research on the effect of various functional dairy products on the immune system and to promote the appearance of more health-conscious food products in supermarkets.

Key Words: Functional foods, Yakult, Probiotic, Gut immune system

GİRİŞ

Gıda tüketiminin başlıca amacı vücuda gerekli enerji üretimini sağlamak için yeterli besin maddelerinin alınmasıdır. Son yıllarda ise yeterli beslenmenin yanı sıra sağlıklı beslenme ile yaşam kalitesinin artırılması hedef alınmıştır ve fonksiyonel gıda kavramı önem kazanmıştır. Vücudun temel besin ihtiyaçlarını karşılamanın ötesinde insan fizyolojisi ve metabolik fonksiyonları üzerinde ilave faydalar sağlayan, böylelikle hastalıklardan korunmada ve daha sağlıklı bir yaşama ulaşmada etkinlik gösteren gıdalar veya gıda bileşenleridir. Besleyici etkilerinin yanı sıra bir ya da daha fazla etkili biyaktif bileşene bağlı olarak sağlığı koruyucu, düzeltici ve/veya hastalık riskini azaltıcı etkiye sahip olup, bu etkileri bilimsel ve klinik olarak ispatlanmış gıdalar fonksiyonel gıda olarak 5179 sayılı Türk Gıda Kanunu'nda yer bulmuştur.

Fonksiyonel gıda üretiminin temel amacı tüketici sağlığı üzerine bir yada birkaç fayda sağlamasıdır. Bu amaç için üretici gıdanın mevcut besin değeri ve özelliklerini, bazı bileşenler veya canlı organizmalar ile zenginleştirerek, takviye ederek, değiştirerek veya geliştirerek fonksiyonel gıda üretimini gerçekleştirmektedir. Özellikle süt ürünlerinde kullanılan probiyotik özellikli mikroorganizmalar gıdaların içinde özel olarak bulunmayan yeni bir besin maddesi ilavesi ile zenginleştirilerek yapılır [1]. Bu tür canlı organizmaların gıda içerisinde kullanılması bağırsak sağlığını iyileştirmesi ve ortam florasını geliştirmesidir. Probiyotik süt ürünleri bağırsaktaki saprofit bakterilerin gelişimi üzerine antagonistik etki göstererek bağırsak florasının stabil duruma gelmesini sağlar.[2] Bağırsak bağırsaklık sistemi önemi tüketilen gıdaların %90'ı ince bağırsaklarda emilmektedir [3]. Ayrıca probiyotik bakterilerin canlılıkları kalın bağırsağa ulaşmaya kadar devam etmekte ve burada kolonize olarak olumlu etkilerini gösterebilmektedirler. Vücuduna alınan tüm

besin maddelerinin emilimi sağlıklı bağırsak florasıyla gerçekleşir. Hipokrat'ın söylediği üzere “Bütün hastalıklar bağırsaktan başlar” ve “Bağırsak hasta ise vücudun geri kısmı da hastadır” ifadeleri ile bağırsak sisteminin önemi vurgulanmaktadır.

Probiyotik Özellikli Mikroorganizmaların Sağlık Üzerine Etkileri

Probiyotik özellikli ürünler bağırsak bağırsaklık sistemini düzenleyerek bağırsaklık sistemini etkilediği pek çok araştırmada belirtilmektedir [4]. Gastro-intestinal bağırsaklık sisteminin karakteristik özelliği, zararsız diyet antijenlerine ve çocukluk çağında elde edilmiş normal intestinal floraya karşı tolerans göstermesidir. Potansiyel olarak güçlü bir flora, patojen mikroorganizmalara karşı ciddi direnç gösterebilmektedir. Gastrointestinal bağırsaklık sistemi verilecek yanıtı çok iyi düzenlemesi gerekmektedir. Mukozal bağırsaklık sisteminin regülasyonundaki bir bozukluk ya da yetersizlik alerji, inflamasyon, otoimmün hastalıklar gibi birçok bozukluğun ortaya çıkmasına yol açar. Gastrointestinal kanal bu fonksiyonları yerine getirebilmek için vücudumuzdaki en geniş bağırsaklık sistemine sahiptir. Toplam bağırsaklık sisteminin %70'den fazlası gastro-intestinal kanalda bulunmaktadır [5].

Probiyotik özellikli mikroorganizmalar genellikle antibiyotik kullanımının yan etkilerini azaltma, intestinal düzensizliği iyileştirme, düzensiz bağırsak sendromunu azaltma ve bağırsak bağırsaklık sistemine yarar sağlamasıyla tanımlanır. Ayrıca probiyotikler yaygın enfeksiyon hastalıklarını ve intestinal dışında deri, boşaltım ve mide gibi organlarda antipatojenik etkileri azaltmada da etkilidir [6-9]. Tablo 1'de bazı probiyotik özellikli bakteriler kullanılarak üretilen süt ürünlerinde sağlık üzerinde etkileri *in vivo* ve klinik araştırmalar ile belirtilmektedir.

Tablo 1. Probiyotik özellikli bakterilerin farklı gıdalarda kullanılarak sağlık üzerine etkilerinin belirlenmesi

Sağlık Etkisi	Uygulanan Ürün	Kullanılan Probiyotik Özellikli Tür	Kaynak
<i>Klinik Araştırmalar</i>			
Akut enfeksiyon diyare	Süt tozu	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	[10]
Bağırsaklık sistemi	Düşük yağlı süt	<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019	[11]
Bağırsaklık sistemi	Düşük yağlı süt	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001	[12]
Ülser	Probiyotik ve prebiyotik birlikte kullanılan ürün	<i>Bifidobacterium longum</i>	[13]
<i>In vivo Araştırmalar</i>			
Artrit	Süt ürünü	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	[14]
Kolon kanseri	Süt ürünü	<i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC	[15]
Kolon kanseri	Probiyotik ve prebiyotik birlikte kullanılan ürün	<i>Bifidobacterium longum</i>	[16]
Bağırsaklık sistemi	Fermente süt ürünü	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001	[17]

Süt fonksiyonel gıdalarda kullanılan probiyotik mikroorganizmalar için mükemmel bir ortamdır. İnek sütü; su, proteinler, yağ asitleri, karbonhidratlar, vitamin ve mineral maddeleri içeren zengin bir besin kaynağıdır. Bunların yanısıra biyoaktif bileşenler, oligosakkaritler, laktoferrin ve immunoglobulin içerir [18]. Sütte bulunan biyoaktif peptitler, antimikrobiyal, immunomodulatör, antikanserijen ve prebiyotik etki göstermektedir [19]. Bazı probiyotik mikroorganizmalar kullanılarak sütün fermentasyonu sonucu mevcut biyoaktivite artmaktadır. Süt proteinlerinin proteolizi ile immunostimulatör,

rahatlatıcı etki ve antiyotensin-I dönüştürücü enzim aktivitesi ortaya çıkmaktadır [20].

Fonksiyonel süt ürünlerini özellikle probiyotik özellikli ürünlerden; asidofilus sütleri, probiyotik yoğurtlar, kefir, yakult ve dahi gibi ürünler oluşturmaktadır. Çeşitli probiyotikler kullanılarak üretilen özel süt ürünü formülasyonlarında *in vivo* ve *in vitro* araştırmalar yapılmıştır. *L. acidophilus* NCDC 14 ve *L. casei* NCDC 19 içeren Dahi fermente içeceğinde konjuge linoleik üretimi arttığı tespit etmişlerdir [21]. Ayrıca *L. casei*

NCDC19 içeren Dahi içeceği ile kontrol örneği karşılaştırıldığında Th1 tip sitokinlerde artış olduğu belirlenmiştir [22]. *L. rhamnosus* HN001 içeren düşük yağlı sütün *in vitro* araştırma ile lökositlerin fagositik kapasitesinin ve doğal öldürücü lökosit aktivitesinin (NK-natural killer leukocytes) arttığını belirtmişlerdir [23]. *B. lactis* HN019 ile yapılan araştırma da benzer sonuçlar elde edilerek doğal öldürücü hücre aktivitesinin arttığını tespit etmişlerdir [24]. *L. rhamnosus* HN001 içeren taze tam yağlı süt tüketen farelerin kan düzeylerinde fagositik aktivitenin arttığı belirtilmiştir [25].

Yakult Örneği ile İlgili Araştırmalar

Dünyada özellikle Japonya'da çok yüksek tüketimi olan Yakult, *Lactobacillus paracasei* subsp. *paracasei* Shirota bakterisi kültürü kullanılarak üretilen fermente bir içecektir. Yakult içeceği ingredientleri; su, rekonstitüe yağsız süt, glukoz şurubu ve çeşitli aromalardır. Bu ingredientler karıştırılarak ve 37°C'de *L. paracasei* subsp. *paracasei* Shirota bakterisi kültürü inokülasyonu ile 16-18 saat fermente edilerek üretilmektedir [27]. Yakult üretiminde tek başına *L. paracasei* Shirota kullanılabildiği gibi *L. acidophilus*, *B. breve* ve *B. bifidum* da kullanılabilmektedir [26]. Ayrıca yakult içeceği fermente ürünler ve farmasötik preparatlarda kullanılmaktadır. Bu türlerin olumlu katkıları; anti-enfeksiyöz aktivite, bağırsak bakterisi florası iyileştirilmesi, inflamatuvar barsak hastalığı hafifletilmesidir. Ayrıca ülseratif kolit, kolonik azot-protein metabolizması, sitokin üretimi, kolon ve epitel hücre gen ekspresyon üzerine de etkileri rapor edilmiştir [28-35].

Bir klinik çalışmada *L. casei* Shirota (LcS) kullanılarak üretilen fonksiyonel bir süt ürünü olan yakult içeceğini üç hafta süresince tüketen dokuz gönüllünün lenfosit hücre aktivitesinin arttığı belirtilmektedir [36]. Spanhaak ve ark. (1998) ise sitotoksik hücre aktivitesinin teşvik etmediğini belirtmektedir fakat Seifert ve ark. (2001) araştırmalarında başlangıç seviyesi $1,95 \times 10^{10}$ kob/mL LcS kültürü içeren fermente içeceği 68 gönüllü tarafından dört hafta süresince tüketilmiş ve sonuçta öldürücü hücre (nature killer-NK) hücre içi litik aktivitenin azalması ile NK hücre aktivitesinin artmadığını tespit etmişlerdir [37]. Başka bir klinik çalışmada dört hafta boyunca LcS canlı hücreleri içeren yakult fermente süt içeceğinin her gün tüketilmesiyle sağlıklı yetişkinlerde IFN-g, Siga, IgA₁ ve IgA₂ salgısının artmasına neden olduğunu göstermiştir. Böylece üst solunum yollarında ve mukozal bağışıklık geliştirmede sağlık için olumlu katkıları tespit edilmiştir [38]. LcS tüketiminin boşaltım sistemini etkilediği ve Bifidobakteri sayısının arttığını belirtmişlerdir [39]. Yaşlı hastalarda antibiyotik sonrasında LcS içeren probiyotik fermente süt içeceğinin (Yakult) tüketimi antibiyotiğe bağlı diyare ve *Clostridium difficile* ile ilişkili diyare insidansını azaltabilmektedir [40]. Probiyotiklerin günlük tüketimi, küçük çocuklarda akut ishalin önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir olduğu düşünülmektedir [41]. Başka bir çalışmada ise LcS kronik yorgunluk sendromu belirtilerini azaltmaya yardımcı olduğu belirtilmiştir [42].

SONUÇ

Fonksiyonel süt ürünleri ve özellikle probiyotik özellik gösteren ürünlerin tüketimi bağırsak bağışıklık sistemini güçlendirmektedir. Sağlıklı ve kaliteli bir yaşam standardına ulaşmak için probiyotik özellikli pek çok bakteri grubunu içeren kefir, yakult ve probiyotik yoğurtlar vb. ürünlerin marketlerde daha çok yer alması teşvik edilmelidir. Probiyotik özellikli özel ürün formülasyonlarının geliştirilmesi için çeşitli bakteri türleriyle farklı oranlarda, farklı fermantasyon koşulları kullanılarak ve farklı depolama şartları ile bilimsel araştırmalar yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Kotilainen, L., Rajalahti, R., Ragasa, C., Pehu, E., 2006. Health enhancing foods: Opportunities for strengthening the sector in developing countries. *Agriculture and Rural Development Discussion Paper* 30.
- [2] De Vrese, M., Schrezenmeir, J., 2001. Pro and prebiotics, *Innov Food Technol, May/ June*, 49-55
- [3] Özden, A., 2005. Gastro-intestinal sistem ve probiyotik-prebiyotik sinbiyotik, *Güncel Gastroentoloji* 9-3.
- [4] Andersson, H., Asp, N-G., Bruce, A., Roos, S., Wadström, T., Wold, A.G., 2001. Health effects of probiotics and prebiotics A literature review on human studies. *Food and Research Vol:45*.
- [5] Matsuzaki, T., Chin, J., 2000. Modulating immune responses with probiotic bacteria *Immunology and Cell Biology* 78: 67-73.
- [6] Weizman, Z., Asli, G., Alsheikh, A., 2005. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: comparison of two probiotic agents. *Pediatrics* 115(1): 5-9
- [7] De Roos, N.M., Katan, M.B., 2000. Effects of probiotic bacteria on diarrhea, lipid metabolism, and carcinogenesis: a review of papers published between 1988 and 1998. *American Journal of Clinical Nutrition* 71(2) 405-411.
- [8] Peral, M.C., Martinez, M.A., Valdez, J.C., 2009. Bacteriotherapy with *Lactobacillus plantarum* in burns. *Int. Wound J.* 6(1): 73-81.
- [9] Park, S.K., Park, D.I., Choi, J.S., Kang, M.S., Park, J.H., 2007. The effect of probiotics on *Helicobacter pylori* eradication. *Hepatogastroenterology* 54(79): 2032-2033
- [10] Isolauri, E., Juntunen, M., Rautanen, T., Sillanauke, P., Koivula, T., 1991. A human *Lactobacillus* strain (*Lactobacillus casei* sp strain GG) promotes recovery from acute diarrhea in children. *Pediatrics* 88(1): 90-97.
- [11] Chiang, B.L., Sheih, Y.H., Wang, L.H., Liao, C.K., Gill, H.S., 2000. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (*Bifidobacterium lactis* HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *Eur. J. Clin. Nutr.* 54(11): 849-55.
- [12] Sheih, Y.H., Chiang, B.L., Wang, L.H., Liao, C.K., Gill, H.S., 2001. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium

- Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J. Am. Coll. Nutr.* 20(2 Suppl): 149–56.
- [13] Fujimori, S., Gudis, K., Mitsui, K., Seo, T., Yonezawa, M., et al. 2009. A randomized controlled trial on the efficacy of symbiotic versus probiotic or prebiotic treatment to improve the quality of life in patients with ulcerative colitis. *Nutrition* 25(5): 520–25.
- [14] Baharav, E., Mor, F., Halpern, M., Weinberger, A., 2004. *Lactobacillus* GG bacteria ameliorate arthritis in Lewis rats. *J. Nutr.* 134(8): 1964–69.
- [15] Urbanska, A.M., Bhatena, J., Martoni, C., Prakash, S., 2009. Estimation of the potential antitumor activity of microencapsulated *Lactobacillus acidophilus* yogurt formulation in the attenuation of tumorigenesis in Apc(Min/+) mice. *Dig. Dis. Sci.* 54(2): 264–273.
- [16] Gallaher, D.D., Khil, J., 1999. The effect of synbiotics on colon carcinogenesis in rats. *J. Nutr.* 129(7 Suppl):1483S–1487S.
- [17] Gill, H.S., Rutherford, K.J., 2001. Immune enhancement conferred by oral delivery of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in different milk-based substrates. *J. Dairy Res.* 68(4): 611–616.
- [18] Ward, R.E., German, J.B., 2004. Understanding milk's bioactive components: a goal for the genomics toolbox. *J. Nutr.* 134(4): 962S–967S.
- [19] Severin, S., Xia, W.S., 2005. Milk biologically active components as nutraceuticals: review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 45(7–8): 645–56.
- [20] Haque, E., Chand, R., 2008. Antihypertensive and antimicrobial bioactive peptides from milk proteins. *Eur. Food Res. Technol.* 227(1): 7–15.
- [21] Yadav, H., Jain, S., Sinha, P.R., 2007. Production of free fatty acids and conjugated linoleic acid in probiotic dahi containing *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* during fermentation and storage. *Int. Dairy J.* 17(8): 1006–1010.
- [22] Jain, S., Yadav, H., Sinha, P.R., Marotta, F., 2009. Modulation of cytokine gene expression in spleen and Peyer's patches by feeding dahi containing probiotic *Lactobacillus casei* in mice. *J. Dig. Dis.* 10(1): 49–54.
- [23] Sheih, Y.H., Chiang, B.L., Wang, L.H., Liao, C.K., Gill, H.S., 2001. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN001. *J. Am. Coll. Nutr.* 20(2 Suppl): 149–56
- [24] Chiang, B.L., Sheih, Y.H., Wang, L.H., Liao, C.K., Gill, H.S., 2000. Enhancing immunity by dietary consumption of a probiotic lactic acid bacterium (*Bifidobacterium lactis* HN019): optimization and definition of cellular immune responses. *Eur. J. Clin. Nutr.* 54(11): 849–55.
- [25] Gill, H.S., Rutherford, K.J., 2001. Immune enhancement conferred by oral delivery of *Lactobacillus rhamnosus* HN001 in different milk-based substrates. *J. Dairy Res.* 68(4): 611–616.
- [26] Ender, G., 2006. III. Süt ve Süt Hayvancılığı Öğrenci Kongresi, 21 Mayıs 2012, Aksaray.
- [27] Surono, I.S., Hosono, A., 2003. Fermented milks: types and standards of identity. In: Roginski, H., Fuquay, J.W., Fox, P.F. (Eds.), *Encyclopedia of Dairy Sciences*. Academic Press, London, pp. 1018–1023.
- [28] Kanazawa, H., Nagino, M., Kamiya, S., Komatsu, S., Mayumi, T., Takagi, K., Asahara, T., Nomoto, K., Tanaka, R., Nimura, Y., 2005. Symbiotic reduce postoperative infectious complications: a randomized controlled trial in biliary cancer patients undergoing hepatectomy. *Langenbeck's Archives of Surgery* 390: 104–113.
- [29] Sugawara, G., Nagino, M., Nishio, H., Ebata, T., Takagi, K., Asahara, T., Nomoto, K., Nimura, Y., 2006. Perioperative symbiotic treatment to prevent postoperative infectious complications in biliary cancer surgery: a randomized controlled trial. *Annals of Surgery* 244: 706–714.
- [30] Kanamori, Y., Sugiyama, M., Hashizume, K., Yuki, N., Morotomi, M., Tanaka, R., 2004. Experience of long-term symbiotic therapy in seven short bowel patients with refractory enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery* 39: 1686–1692.
- [31] Matsumoto, S., Watanabe, N., Imaoka, A., Okabe, Y., 2001. Preventive effects of Bifidobacterium- and Lactobacillus-fermented milk on the development of inflammatory bowel disease in senescence-accelerated mouse P1/Yit strain mice. *Digestion* 64: 92–99.
- [32] Ishikawa, H., Akedo, I., Umesaki, Y., Tanaka, R., Imaoka, A., Otani, T., 2003. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *Journal of the American College of Nutrition* 22: 56–63.
- [33] Kato, K., Mizuno, S., Umesaki, Y., Ishii, Y., Sugitani, M., Imaoka, A., Otsuka, M., Hasunuma, O., Kurihara, R., Iwasaki, A., Arakawa, Y., 2004. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 20: 1133–1141.
- [34] De Preter, V., Vanhoutte, T., Huys, G., Swings, J., De Vuyst, L., Rutgeerts, P., Verbeke, K., 2007. Effects of *Lactobacillus casei* Shirota, *Bifidobacterium breve*, and oligofructose-enriched inulin on colonic nitrogen-protein metabolism in healthy humans. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology* 292: G358–368.
- [35] Shima, T., Fukushima, K., Setoyama, H., Imaoka, A., Matsumoto, S., Hara, T., Suda, K., Umesaki, Y., 2008. Differential effects of two probiotic strains with different bacteriological properties on intestinal gene expression, with special reference to indigenous bacteria. *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 52: 69–77.
- [36] Nagao, F., Nakayama, M., Muto, T., Okumura, K., 2000. Effects of a fermented milk drink containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on the immune system in healthy human subjects. *Biosci Biotechnol Biochem* 64: 2706–2708.
- [37] Spanhaak, S., Havenaar, R., Schaafsma, G., 1998. The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain Shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *Eur. J. Clin. Nutr.* 52: 899-907.

- [38] O'Connel, J. E., Allgrove, L. Pollard, M. Xiang and L. S. Harbige School of Science, University of Greenwich at Medway, Chatham Maritime, Kent ME4 4TB, UK 3rd Immunonutrition Workshop, 21–24 October 2009, Girona, Spain.
- [39] Matsumoto, K., Takada, T., Shimizu, K., Moriyama, K., Kawakami, K., 2010. Effects of a probiotic fermented milk beverage containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on defecation frequency, intestinal microbiota, and the intestinal environment of healthy individuals with soft stools. *J. Biosci. Bioeng.* 110(5): 547-552.
- [40] Stockenhuber, A., Kamhuber, C., Leeb, G., Adelmann, K., Prager, E., Mach, K., Stockenhuber, F., 2008. Preventing diarrhoea associated with antibiotics using a probiotic *Lactobacillus casei* preparation. *Gut* 57(Suppl II): A20.
- [41] Sur, D., Mana, B., Niyogi, S.K., Ramamurthy, T., Palit, A., Nomoto, K., Takahashi, T., Shima, T., Tsuji, H., Kurakawa, T., Takeda, Y., Nair, G.B., Bhattacharya, S.K., 2010. Role of probiotic in preventing acute diarrhoea in children: a community-based, randomized, double-blind placebo-controlled field trial in an urban slum. *Epidemiol Infect.* 30: 1-8.
- [42] Rao, A.V., Bested, A.C., Beaulne, T.M., Katzman, M.A., Iorio, C., Berardi, J.M., Logan, A.C., 2009. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of a probiotic in emotional symptoms of chronic fatigue syndrome. *Gut Path.* 19(1): 6.
-
-