

Probiyotik Bakterilerin Klinik Uygulamalarında Yeni Gelişmeler-I

Oğuz GÜRSOY¹

Özer KINIK²

New Developments to Clinical Applications of Probiotic Bacteria-I

Summary

A number of studies have been carried out on the effects of probiotic microorganisms on prevention of some infections and diseases. The most commonly used microorganisms as probiotic are lactic acid bacteria such as lactobacilli and bifidobacteria belonging to the human intestinal microflora. Clinically importance of probiotics in the prevention and treatment of some intestinal infections especially rotavirus diarrhea, antibiotic associated diarrhea and traveller's diarrhea have been demonstrated frequently. However, information on treatment of hepatic diseases by probiotics are quite limited than intestinal infections. This paper focuses on more recent hypotheses related to the treatment of hepatic diseases by probiotics.

Key words: Encephalopathy, health, probiotic.

Giriş

Probiyotikler bilim adamları tarafından yaklaşık son 12 yılın en popüler konularından biri olarak görülmektedir. "Probiyotik" yada "laktik asit bakterisi" anahtar kelimeleri kullanılarak MEDLINE bilimsel veri bankasından tarama yapıldığında 1994-2004 yılları arasında yayınlanmış 6484 bilimsel makaleye ulaşılabilmektedir. "Probiyotik" terimi ilk olarak 1954 yılında Ferdinand Vergin tarafından antibiyotik ve flora üzerindeki diğer antimikrobiyal

¹ : Araş. Gör., Ege Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Bölümü, İzmir
e-mail: ogursoy@yahoo.com

²: Prof. Dr., Ege Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Süt Teknolojisi Bölümü, İzmir

maddelerin patojen olmayan bakterilerin yararlı (“Probiotika”) etkileriyle ilişkisinin anlatıldığı “Anti- und Probiotika” isimli makalede kullanılmıştır (Corthier, 2004). Probiyotiklerin en çok kabul gören tanımları Roy Fuller tarafından 1989 yılında “tüketici sağlığına bireylerin intestinal mikrobiyal dengesini koruyarak veya geliştirerek yararlı olan canlı mikrobiyal gıda katkılarıdır” şeklinde yapılmıştır (Fuller, 1989). Bu tanım 1998 yılında Salminen et al. (1998a) tarafından “insan ve hayvanların sağlığını geliştirmek için tasarlanan gıda, yemler yada besinsel katkılardaki canlı mikrobiyal preparatlar” olarak değiştirilmiştir. Probiyotik olarak kullanılacak mikroorganizmaların sahip olması gereken özellikler bir çok makalede derlenmiştir (Salminen et al., 1992; Gibson et al., 1997; Ouwehand et al., 2002). Bu özellikler kısaca; pankreatik enzimler, asit ve safra tuzlarına direnç, intestinal mukozaya tutunabilme, insan orijinli olma, dokümanite edilmiş sağlık yararları, güvenlik ve iyi teknolojik özellikler gösterme olarak özetlenebilir (Salminen et al., 1998b).

Probiyotik terimi genellikle fermente süt ürünleri yada diyet katkısı olarak alınabilen biyolojik aktiviteleri ve intestinal sistemde canlılıklarını sürdürme ve yaşama kabiliyetleriyle tanımlanan *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. ve *Enterococcus* spp. gibi seçilmiş laktik asit bakterilerini ifade etmek için kullanılmaktadır (Rafter, 2002). Probiyotik mikroorganizmaların insan sağlığına katkıda bulunduğu en popüler etkiler; laktoz intoleransı ve kabızlık semptomlarının hafifletilmesi, çeşitli tip diyarelerin önlenmesi ve tedavisi, immün sistemin uyarılması, antitümör ve antikanserojen etkiler olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle intestinal sistem rahatsızlıklarında probiyotiklerin yararlı etkileri oldukça iyi bir şekilde tanımlanmıştır (Salminen et al.1998a). Probiyotiklerin karaciğer, *H. pylori*, ağız-diş sağlığı ve ürogenital rahatsızlıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar oldukça yenidir ve hala çalışılmakta ve de tartışılmaktadır. Bu makalede son birkaç yılda yayınlanan bilimsel verilere dayanılarak probiyotiklerin karaciğer rahatsızlıklarının tedavisindeki olası rolleri üzerinde durulmuştur.

Karaciğer Rahatsızlıklarında Probiyotikler

Hepatik ensefalopati, son evre karaciğer sirozu ve fulminan karaciğer yetmezliğinin önemli bir komplikasyonudur (Hotten et al., 2003; Solga, 2003). Bu kompleks sendrom “hepatik yetersizlik nedeniyle merkezi sinir sisteminin fonksiyonundaki bir bozukluk” olarak tanımlanmaktadır (Blei and Cordoba, 2001; Solga, 2003).

Ensefalopati akut ve kronik karaciğer rahatsızlığı olan hasta gruplarının her ikisinde de görülebilmektedir. Hastalık klinik olarak kendini açıkça gösterebildiği gibi bazı durumlarda da semptomları daha az gözlenebilmektedir. “Minimal ensefalopati” ise beyin fonksiyonlarında klinik olarak bozukluk olmayan fakat sağlıklı insanlarla karşılaştırıldığında fizikometrik testlerde belirgin bir şekilde daha kötü performans gösteren kronik karaciğer rahatsızlığına sahip hastaları tanımlayan bir terimdir (Solga, 2003).

Probiyotikler minimal hepatik ensefalopati'nin tedavisinde çok yönlü yararlı etkiler gösterebilmektedirler. Genel olarak probiyotiklerin hepatik ensefalopati'nin tedavisinde sağladıkları faydanın muhtemel mekanizmaları Çizelge 1'deki gibi özetlenebilir (Solga, 2003);

Çizelge 1. Hepatik ensefalopati'nin tedavisinde probiyotiklerin muhtemel etki mekanizmaları

<ul style="list-style-type: none">• Portal damarda taşınan (bağırsaklardan karaciğere kanı nakleden damara ait, kapı toplardamarı) kanın amonyak seviyesini düşürürler<ol style="list-style-type: none">1. Bakteriyele üreaz aktivitesini düşürürler2. pH'yı düşürerek amonyak absorpsiyonunu azaltırlar3. İntestinal geçirgenliği azaltırlar4. Bağırsak epitelinin beslenme ile ilgili fonksiyonunu geliştirirler
<ul style="list-style-type: none">• Hepatik hücrelerdeki enflamasyon (iltihap) ve oksidatif stres'i azaltarak, amonyak ve diğere toksinlerin karaciğere daha etkin bir şekilde temizlenmesine yardımcı olurlar
<ul style="list-style-type: none">• Amonyak dışındaki diğere toksinlerin alımını azaltırlar

Üreyi amonyak ve karbondioksitle hidrolize eden üreaz (LeVeen et al., 1994) bakteriyele lümen metabolizmasında kritik öneme sahip bir enzimdir (Solga, 2003). *Enterobacteria*, *Streptococci*, *Clostridia* ve *Eubacteria* gibi bağırsak bakterileri üreaz enzimi üretirler. Günlük olarak üretilen toplam ürenin yaklaşık %20-25'i bu yolla hidrolize edilir. Bağırsakta oluşan amonyak bu sayede portal kan sistemi yoluyla karaciğere geçer (Rasic and Kurmann, 1983; LeVeen et al., 1994). Amonyak burada ya esansiyel olmayan amino asitlere dönüştürülür yada ürenin yeniden sentezlenmesiyle detoksifiye edilir. Hastalıklı ve özellikle de sirozlu karaciğer bu fonksiyonu yerine getiremediği için amonyak sistemik dolaşıma girer ve bu durum kanda yüksek konsantrasyonda amonyak birikimi ve zehirlenmeyle sonuçlanır (Rasic and Kurmann, 1983). Sistemik sirkülasyona giren amonyak ve diğere toksik bileşikler belirli bir süre sonunda beyin için zararlı olabilecek toksik dozlara ulaşır. Bu nedenle, ilerlemiş hepatik sirozda merkezi sinir sisteminin düzensizliği hafif zihinsel bozukluklardan

komaya kadar değişen problemlere yol açabilir. Aynı zamanda bu durum portal sistemik ensefalopati'nin de bir semptomudur (Rasic and Kurmann, 1983).

Özet olarak üreaz aktivitesi amonyak üretimi ve lümen pH'sının artışıyla sonuçlanmaktadır. Amonyak oluşumunun artışı ve pH'nın yükselmesi portal kana amonyak absorpsiyonunu hızlandırmakta, pH'nın düşüşü ise absorpsiyonu azaltmaktadır (Solga, 2003). Ensefalopati'nin kontrolü için intestinal amonyak yada potansiyel olarak toksik diğer azotlu bileşiklerin üretiminin ve absorpsiyonunun azaltılmasına yardımcı olacak bazı tedbirlerin alınması gereklidir. Bilindiği gibi probiyotikler fekal enzim aktivitesine sahip bakterileri (özellikle Gram-negatif); inhibitör bileşiklerin üretimi, kısa zincirli yağ asitleri üretimi, luminal pH'nın azaltılması, besin öğeleri ve bağırsak duvarındaki bölgelere tutunma için diğer bakterilerle yarışma ve immün cevabın modülasyonu gibi çeşitli mekanizmalarla inhibe edebilmektedirler (Tuohy et al., 2003). Bunun yanında tedavide laktuloz'un tek başına yada probiyotiklerle (özellikle Bifidobakteri) beraber hastalara verilmesi en çok önerilen tedavi yöntemlerinden biridir (Rasic and Kurmann, 1983; Liao et al., 1994; Blei and Cordoba, 2001; Solga, 2003). Alkali pH'da ısıtılmış sütte laktozdan meydana gelen bir ketoz olan laktuloz (4-0-β-D-galaktopiranosil-D-fruktoz) toksik olmaması nedeniyle uzun süreli kullanıma en uygun tedavi araçlarından biri olarak gösterilmektedir. Laktuloz insan ince bağırsağında mukoza hücreleri tarafından salgılanan β-galaktozidaz enzimi ile hidrolize edilememektedir. Bifidobakteriler, laktobasiller ve enterokok gibi probiyotikler laktulozu fermente ederek laktik ve asetik asit oluşturmakta, bu asitlerde bağırsak pH'sını düşürmektedir. Bilindiği gibi amonyak iyonize olmayan formda (NH₃) pasif difüzyon yolu ile absorbe edilmektedir. Düşük pH'da amonyağın büyük bir bölümü bağırsak tarafından absorbe edilemeyen amonyum iyonu (NH₄⁺) formundadır. Bu durum amonyağın kana geçişini azaltır. Laktulozun Bifidobakteriler ile kombine bir şekilde verilmesi söz konusu koruyucu etkiyi destekleyebilmektedir. 40 hepatik ensefalopatili hastaya *Enterococcus faecium* SF68 yada laktuloz verilerek yürütölen bir çalışmada, *E. faecium* SF68'in laktuloz gibi kan amonyak seviyesini düşürmede etkili olduğu ve bu sayede hastaların mental durumunu ve fizikometrik performansını iyileştirebildiği belirlenmiştir (Loguercio et al., 1987). Aynı çalışmada tedavi süresinin 10 günden daha uzun süre ile devam edilmesi durumunda laktuloz verilen hastalarda diyare meydana

gelebildiği ancak böyle bir etkinin probiyotik preparasyon alan grupta görülmediği de tespit edilmiştir. Zhao et al. (2004) tarafından 50 sirozlu hastaya *Bifidobacterium*, *Lactobacillus acidophilus* ve *Enterococcus* türlerini yada *Bacillus subtilis* ve *E. faecium*'u içeren iki tip probiyotik preparasyonun (kapsül şeklinde) 14 gün süreyle verilmesinin kandaki amonyak seviyesi, fekal pH, fekal amonyak ve plazma endotoksin seviyelerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma sonunda her iki tip preparasyonda kolondaki bifidobakterilerin sayısını önemli ölçüde arttırdığı ($p<0.05$), fekal pH'yı, kan ve fekal amonyak seviyelerini düşürdüğü ($p<0.05$) bulunmuştur. Ayrıca, *B. subtilis* ve *E. faecium* içeren probiyotik preparasyonun sirozlu hastalardaki plazma endotoksin miktarını düşürdüğü tespit edilmiştir.

Ensefalopati'nin tedavisinde probiyotiklerle ilgili ikinci önemli mekanizma; probiyotiklerin hepatik hücrelerdeki enflamasyon (iltihap) ve oksidatif stres'i azaltarak, amonyak ve diğer toksinlerin karaciğerden daha etkin bir şekilde temizlenmesine yardımcı olmasıdır. Karaciğerdeki söz konusu hasarlar, karaciğer hücrelerinin normal fonksiyonlarını bozmakta ve mitokondriyal oksidatif strese neden olmaktadır. Böylece karaciğerdeki toksin detoksifikasyonunda azalma meydana gelmektedir. Probiyotikler intestinal floranın çeşitli yollarla karaciğerde yol açtığı enflamasyon ve hücre hasarına karşı koruyucu rol oynayabilmektedir. Yapılan bir çalışmada oral yolla probiyotik verilen farelerin karaciğerindeki çok sayıda moleküler enflamasyon göstergesinin (NFK- β ve TNF- α gibi) iyileştiği belirlenmiştir (Solga, 2003). Model sistemde yapılan bir çalışmada, *L. plantarum* DSM 9843'ün intestinal mikroflorayı düzenlemesi, karaciğer hücrelerinin daha kısa süre zarar görmesini sağlamıştır (Adawi et al., 1997). Sıçanlarda yapılan çalışmalarda farklı laktobasiller ve bir bifidobakteri türünün bakteriyel translokasyon ve hepatik hücre hasarı üzerine farklı etkileri olduğu gözlenmiştir. *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* ve *L. rhamnosus*+*L. plantarum* kültür karışımları bakteriyel translokasyonu ve hücre hasarını azaltmıştır. *B. animalis* NM2 mezenterik lenf düğümlerine bakteriyel translokasyonu arttırmış ve hepatik hücre hasarına etki etmemiştir (Adawi et al., 2001).

Probiyotiklerin olumlu etkileriyle ilgili son muhtemel mekanizma olan amonyak dışındaki diğer toksinlerin alımını inhibe etmeleri konusundaki detaylar tam olarak belirlenememiştir. Buna karşın olası mekanizma hemodiyaliz uygulanan ilerlemiş böbrek rahatsızlığına sahip hastalarda yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Söz konusu hastalar sıklıkla diyaliz ile temizlenemeyen fenol gibi kısmen

bağırsak kaynaklı bazı toksik bileşikler nedeniyle zihinsel sorunlar yaşamaktadırlar. Bu hastalarda probiyotiklerle yapılan çalışmalarda, probiyotiklerin bağırsak mikroflorasını değiştirerek söz konusu toksinlerin üretimini büyük ölçüde inhibe ettiği görülmüştür. Burada da probiyotiklerin prebiyotiklerle kombine olarak tedavide kullanılmasının daha etkili olabileceği belirtilmektedir (Solga, 2003).

Bilindiği gibi kompleks karbonhidratların kolonda intestinal bakteriler tarafından fermente edilmesi sonucunda kısa zincirli yağ asitleri ile H₂, CO₂ ve metan gazları oluşmaktadır (Anonymous, 1998; Salminen et al., 1998b). Kısa zincirli yağ asitleri (C2-C6) luminal kolonik içeriğin başlıca anyonlarını oluşturmaktadır. Fermantasyon sonucu oluşan başlıca kısa zincirli yağ asitlerinden asetat toksik değil iken, bazı kısa zincirli yağ asitlerinin (propionat, bütirat, izobütirat, valerat ve izovalerat) insanlarda hepatik ensefalopatinin patogeneğinde potansiyel toksik bileşikler olarak rol oynayabileceği belirtilmektedir (Hotten et al., 2003). Konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada kullanılan bir ticari simbiyotığın (SCM-III, Microflorana-F, Named, Lesmo, Italy) intestinal lümende söz konusu yağ asitlerinin oluşumunu arttırdığına dikkat çekilmektedir (Hotten et al., 2003).

Sonuç

Probiyotikler kullanılarak insan sağlığının korunması ve geliştirilmesi ile ilgili olarak yapılan çalışmalar çoğunlukla intestinal sistem rahatsızlıkları alanında yoğunlaşmıştır. Özellikle diyare vakalarının önlenmesi ve tedavisi ile ilgili olarak probiyotiklerin yararlı etkileri klinik çalışmalarla gösterilmiş ve bu konuda uluslararası arenada bir konsorsiyum oluşmuştur. Probiyotiklerin karaciğer rahatsızlıklarının tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar oldukça yenidir ve hala çalışılmakta ve tartışılmaktadır. Karaciğer rahatsızlıklarının tedavisinde yardımcı ajan olarak kullanılacak probiyotik-prebiyotik kombinasyonlarının ensefalopati oluşumunda potansiyel rol oynayabilecekleri bildirilen kısa zincirli yağ asitlerini üretim yetileri açısından test edilmesi oldukça ilginç ve önemli bir kriter olarak kabul edilmektedir.

Özet

Enfeksiyon ve bazı enfeksiyon dışı hastalıkların önlenmesinde probiyotik mikroorganizmaların etkileri üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve halen yapılmaktadır. Probiyotik olarak en yaygın kullanılan mikroorganizmalar insan intestinal mikroflorasının üyeleri olan laktobasiller ve bifidobakteriler gibi laktik asit bakterileridir. Özellikle rotavirüs diyaresi, antibiyotik kullanımıyla ortaya çıkan

diyare ve seyahat diyaresi gibi intestinal enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisinde probiyotiklerin klinik önemleri birçok çalışmada gösterilmiştir. Bununla beraber, karaciğer rahatsızlıklarının probiyotiklerle tedavisi üzerine olan bilgiler intestinal enfeksiyonlara kıyasla oldukça sınırlıdır. Bu makalede karaciğer rahatsızlıklarının probiyotiklerle tedavisi ile ilgili oldukça yeni bilgi ve hipotezler üzerinde durulmuştur.

Anahtar sözcükler: Ensefalopati, sağlık, probiyotik.

Kaynaklar

- Adawi, D., S. Ahrne, G. Molin. 2001. Effects of different probiotic strains of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* on bacterial translocation and liver injury in an acute liver injury model. *Int. J. Food Microbiol*, 70(3): 213-220.
- Adawi, D., F.B. Kasravi, G. Molin, B. Jeppsson. 1997. Effect of *Lactobacillus* administration with and without arginine on liver damage and bacterial translocation in an acute liver injury model in the rat. *Hepatology*, 25: 642–647.
- Anonymous, 1998. Mechanisms of protection of the digestive tract. Danone Nutrition and Health Collection, An Initiative of the Danone Research Centers, John Libbey Eurotext, Paris, France, 47p.
- Blei, A., J. Cordoba. 2001. Hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol*, 96(7): 1968–1976.
- Corthier, G., 2004. The health benefits of probiotics. Danone Nutritopics No: 29, March 2004, Route Departementale 128, 91767 Palaiseau Cedex, France, 17p.
- Fuller, R., 1989. Probiotics in man and animals. *J. Appl. Bacteriol.*, 66: 365-378.
- Gibson, G.R., J.M. Saavedra, S. MacFarlane, G.T. MacFarlane. 1997. Probiotics and intestinal infections. In *Probiotics 2: Applications and practical aspects*, Edited by R. Fuller, Chapman & Hall, 2-6 Boundary Row, London SE1 8HN, England, 212p.
- Hotten, P., F. Marotta, Y. Naito, E. Minelli, A. Helmy, J. Lighthouse, H. Fuji, E. Fesce. 2003. Effects of probiotics, lactitol and rifaximin on intestinal flora and fecal excretion of organic acids in cirrhotic patients. *Chinese. J. Digestive Diseases*, 4(1): 13-18.
- LeVeen, H.H., E.G. LeVeen, R.F. LeVeen. 1994. Awakenings to the pathogenicity of urease and the requirement for continuous long term therapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 48(3-4): 157-166.
- Liao, W., X.S. Cui, X.Y. Jin, C. H Floren . 1994. Lactulose-A potential drug for the treatment of inflammatory bowel disease. *Medical Hypotheses*, 43: 234-238.
- Loguercio C., Del Vecchio B.C., Coltorti M., 1987. Enterococcus lactic acid bacteria strain SF68 and lactulose in hepatic encephalopathy: A controlled study. *J. Int. Med. Res.*, 15(6): 335-343.
- Ouwehand, A.C., S. Salminen, E. Isolauri. 2002. Probiotics: an overview of beneficial effects. *Antonie van Leeuwenhoek* 82: 279-289.
- Rafter, J., 2002. Lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective. *British J Nutrition*, 88 (Suppl. 1): 89-94.

- Rasic, J.L., J.A. Kurman. 1983. Bifidobacteria and their role. Microbiological, Nutritional-Physiological, Medical and Technological Aspects and Bibliography. Birhauser AG Verlag Basel, Switzerland, 295p.
- Salminen, S., M. Deighton, S. Gorbach. 1992. Lactic acid bacteria in health and disease. Pages 199-225, in "Lactic Acid Bacteria", First Edition. Ed. S. Salminen and A. von Wright, Marcel Dekker Inc. 270 Madison Avenue, New York, 10016, USA, 442p.
- Salminen, S., M. Deighton, S. Gorbach. 1998a. Lactic acid bacteria in health and disease. Pages 1-72, in "Lactic Acid Bacteria", Second Edition, Ed. S. Salminen and A. von Wright, Marcel Dekker Inc. 270 Madison Avenue, New York, 10016, USA, 442p.
- Salminen, S., C. Bouley, M.C. Boutron-Ruault, J.H. Cummings, A. Franck, G.R. Gibson, E. Isolauri, M.C. Moreau, M. Roberfroid, I. Rowland. 1998b. Functional food science and gastrointestinal physiology and function. *British J. Nutrition*, 80 (Suppl. 1): 147-171.
- Solga, S.F. 2003. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Medical Hypotheses*, 61(2): 307-313.
- Tuohy, K.M., H.M. Probert, C.W. Smejkal, G.R. Gibson. 2003. Using probiotics and prebiotics to improve gut health. *Drug Discovery Today*, 8(15): 692-700.
- Zhao, H.Y., H.J. Wang, Z. Lu, S.Z. Xu. 2004. Intestinal microflora in patients with liver cirrhosis. *The Chinese J. Digestive Diseases*, 5(2): 64.