

Bakteriyosin Üreten Laktik Asit Bakterilerinin Probiyotik Amaçlı Kullanımı

Gökşen Gülgör^{1,✉}, Filiz Özçelik²¹Uludağ Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Görükle, Nilüfer, Bursa²Ankara Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Gıda Mühendisliği Bölümü, Dışkapı, Ankara

Geliş Tarihi (Received): 10.09.2013, Kabul Tarihi (Accepted): 22.12.2013

✉ Yazışmalardan Sorumlu Yazar (Corresponding author): goksengulgor@uludag.edu.tr (G. Gülgör)

☎ 0 312 2033300 / 3608 📠 0 312 317 87 11

ÖZET

Probiyotik bakterilerin insan sağlığına faydası uzun zamandır araştırılan, kanıtlanmış bir olgudur. Dünyada giderek yaygınlaşan doğal ürünlerin tüketimine ilginin artışından sonra gıdalarda kullanılan katkı maddelerinin de değişikliğe uğradığı ve doğal ürünlerin ön plana çıktığı gözlemlenmektedir. Probiyotik bakteriler ürettikleri antimikrobiyel peptidler (bakteriyosinler), istenmeyen ya da patojen olan mikroorganizmalarla yarışabilme, ortamda canlı kalabilme ve bağırsaklarda koloni oluşturabilme özellikleri ile kritik bir rol üstlenmektedir. Bu sebeple bakteriyosin üreten laktik asit bakterilerinin (LAB) probiyotik ya da biyokoruyucu ajan olarak kullanılmalarının söz konusu olabileceği düşünülmektedir. Bu antimikrobiyel bileşikler sayesinde hem birçok hastalığın tedavisi, hem de antibiyotik kullanımının azaltılması amaçlanmaktadır. Bu makalede, özellikle bakteriyosin üretimi ile ön plana çıkan LAB'nin insan ve hayvan sağlığı üzerine etki mekanizmaları ve bunların probiyotik amaçlı kullanımına ilişkin çalışmalar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Laktik asit bakterileri (LAB), Probiyotik bakteriler, Bakteriyosin

Use of Bacteriocin Producing Lactic Acid Bacteria for Probiotic Purpose

ABSTRACT

The beneficial effect of probiotic bacteria on human health has been investigated for a long time. The natural food products have become important with increased attention of consumers in many societies. The antibiotic peptides (bacteriocins) - produced by probiotic bacteria – may play a critical role in the competition against undesired or pathogenic microorganisms, the survival in the media and the forming colonization in the colon. Lactic acid bacteria (LAB) which produce bacteriocin can be used as a probiotic or a bio-protective agent. With these natural antimicrobial compounds, consumption of antibiotics can be reduced while competing against illnesses. In this study, the effect of LAB, especially those that can produce bacteriocin, on human and animal health and their use for probiotic purposes are reviewed.

Key Words: Lactic acid bacteria, Probiotic bacteria, Bacteriocin

GİRİŞ

Probiyotik olarak adlandırılan ve konakçıda kolonize olabilen, ayrıca konakçının sağlığına olumlu etkide bulunabilen yararlı mikroorganizmalar ürettikleri maddeler yardımıyla gıdaların sindirimine, vitamin üretimine ve patojen bakterilerin inhibisyonuna yardımcı olarak bağırsaklardaki doğal mikrofloranın korunmasını

sağlarlar [1]. Probiyotik olarak en çok kullanılan mikroorganizmalar bağırsaklarda canlılığını sürdürebilen Laktobasiller ve Bifidobakterilerdir [2].

Probiyotik bakterilerin insan sağlığına olumlu etkileri arasında ürettikleri antimikrobiyel peptidleri (bakteriyosinler) önemi büyüktür. Probiyotik bakteri, konakçı hücrenin doğal mikroflorasını düzenleme ve

koruma özelliklerine sahiptir. Ayrıca istenmeyen ya da patojen olan mikroorganizmalarla yarışabilme ve bağırsaklarda koloni oluşturabilme durumlarında ürettikleri antimikrobiyel toksinlerin de etkisi bulunmaktadır. Bu antimikrobiyel bileşikler, üretici suşlar ile patojen suşlar arasında yarışabilme ve canlı kalabilme hususunda kritik bir rol üstlenmektedir. Bu nedenle, bakteriyosin üreten LAB'nin probiyotik ya da biyokoruyucu ajan olarak kullanılmasının söz konusu olabileceği düşünülmüş ve bu konu üzerine ilgi artmıştır [2].

Laktik asit bakterileri tarafından üretilen bakteriyosinler, doğal koruyucular ya da biyo-prezervatifler olarak düşünülmektedir. Çünkü geleneksel antibiyotiklerden farklı olarak gastrointestinal sistemde bulunan proteazlar tarafından parçalanabilmektedirler. Özellikle Laktobasil suşları, probiyotik özellikleri, starter kültür olarak kullanım olanağı bulabilmeleri ve biyokoruyucu özellik göstermeleri sayesinde gıda endüstrisinde önem kazanmakta ve ürettikleri bakteriyosinler ile bazı antibiyotiklerin yerini alabilecekleri de düşünülmektedir [3].

Probiyotik bakteriler, Gram pozitif ve Gram negatif bakterileri inhibe edebilen kimyasallar salgılamaktadırlar ve bunlardan bazıları; bakteriyosinler, proteazlar, bakteriyosin benzeri bileşikler, lizozim ve hidrojen peroksit olarak sıralanabilir. Bakteriyosin üretiminin, Gram pozitif bakterilerde, Gram negatiflere oranla çok daha yaygın olduğu bildirilmektedir. Gram(+) bakterilerin ürettikleri bakteriyosinler katyonik protein yapıda bileşikler olup, hücre geçirgenliğini bozabilen mekanik etkiye sahiptir [4]. Ayrıca bu bakteriyosinler, Gram(-) bakterilerin ürettikleri bakteriyosinlerden daha farklı özelliklere de sahiptirler. Bu farklılıklardan birincisi, Gram pozitifler tarafından üretilen bakteriyosinin üretici bakteriyi inhibe etmemesi olup, bu durum genetik kodlamalardaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. İkinci önemli farklılık ise, Gram(+) bakterilerin, ürettikleri bakteriyosine özgü olacak şekilde evrimleşme göstermeleri olup, bu durum Gram(-) bakterilerde çok nadir gözlenmektedir. Bu farklılıkların, Gram(+) bakteriler tarafından üretilen bakteriyosinlerin daha spesifik bir etki spektrumuna sahip olmasını sağladığı düşünülmektedir [5].

İntestinal florada dominant olan Laktik asit bakterilerinin, Laktobasiller ve Bifidobakteriler olduğu bilinmektedir. Her iki cinse ait türlerin de *in vivo* koşullarda bakteriyosin üretebildikleri, araştırmalar sonucunda kanıtlanmıştır. İntestinal sistemde patojen mikroorganizmalara karşı koruyucu etkinin de üretilen bakteriyosinler sayesinde olduğu düşünülmektedir. Bu bulgular, probiyotik özellikteki LAB'nin bakteriyosin üretimine bağlı olarak sağlık üzerine olumlu etkilerinin ve ayrıca gıda koruyucusu olarak kullanılabilme olanaklarının araştırılması üzerindeki ilgiyi artırmıştır [5], [6].

PROBİYOTİKLER VE İNSAN SAĞLIĞINA ETKİLERİ

Probiyotik kelimesi Yunanca kökenli olup "yaşam için" anlamına gelmektedir. Probiyotik terimi ilk olarak 1954 yılında Ferdinand Vergin tarafından flora üzerinde etkili antimikrobiyel maddelerin ve patojen olmayan bakterilerin, insan sağlığına pozitif etkisiyle ilişkisinin anlatıldığı bir makalede kullanılmıştır [2]. Daha sonra 1965 yılında Lilly ve Stillwell tarafından diğer mikroorganizmaların gelişimini destekleyen maddeleri tanımlamak için kullanılmıştır [7]. Dünya sağlık örgütü (WHO) ise probiyotikleri "konakçıda yeterli ve bol miktarda bulunmaları durumunda sağlığa olumlu yönde katkıda bulunan canlı mikroorganizmalar" olarak tanımlamıştır [8].

Gıda ve Tarım Örgütü (FAO) ve Dünya ve Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan raporlar dikkate alındığında; bir mikroorganizmanın, probiyotik olarak adlandırılabilmesi için sindirim sistemi boyunca canlı kalabilmesi, gastrik sulara ve safra tuzlarına karşı dayanıklı olması, toksik bir etkiye sahip olmaması, hızlı gelişebilmesi, sindirim sistemi koşullarına kolay adapte olması ve sindirim kanalı boyunca hızla kolonize olabilmesi gibi birçok özelliğe sahip olması gerekmektedir [9].

Dave ve Shah [10] yoğurt bakterilerinin probiyotik bakterilere karşı bakteriyosin ürettiklerini belirtmişlerdir. *Lactobacillus acidophilus*'un bakteriyosin üreterek *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus jugurti* ve *Lactobacillus casei*'nin çeşitli suşları gibi yoğurtta bulunabilen bakterilerini inhibe ettiği saptanmıştır. Ayrıca bu bakteriyosin, *Lactobacillus casei* ve *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus*'un canlı kalabilme özelliğini etkilemektedir. Bu nedenle, bir üründe birden fazla probiyotik mikroorganizma kullanılacağı zaman birbirlerine karşı antagonist etkileri araştırılmalıdır.

Probiyotik bakterilerin çok eski tarihlerden beri çeşitli enfeksiyon ve gastrointestinal rahatsızlıklarda, tedavi amaçlı olarak kullanıldığı bilinmektedir. 20. yüzyılda ise antibiyotiğin keşfi ile bu eski tedavi yöntemleri önemlerini yitirmiştir. Fakat günümüzde enfeksiyonel hastalıkların yeniden artmaya başlaması ve mikroorganizmaların antibiyotiklere direnç geliştirmesi, alternatif tedavi yöntemleri olarak probiyotikleri yeniden ön plana çıkarmış ve son 15 yılda, probiyotik bakteriler ilaç ve gıda sanayinde yeniden kullanılmaya başlanmıştır [11].

Probiyotiklerin bağırsak fizyolojisi üzerine dolaylı veya doğrudan etkide bulunarak immün sistemi uyardığı, ayrıca; konakçının ağız ve sindirim sistemi dâhil, üst solunum yolu ve ürogenital sistem mukozal yüzeyini etkileyerek sağlığı geliştirici etkiye sahip olduğu belirtilmektedir [12].

Probiyotiklerin etki mekanizmalarının üç şekilde olduğu düşünülmektedir [13];

- 1) Antimikrobiyel bileşikler üreterek, besin elementleri ve kolonizasyon bölgeleri için rekabet ederek patojen ve zararlı bakterilerin sayılarını azaltmak,
- 2) Sindirim sistemini teşvik eden enzimlerin üretimi, amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretiminin azaltılması ve bağırsak duvarının fonksiyonlarının iyileştirilmesi ile mikrobiyel metabolizmayı (enzimatik aktiviteyi) değiştirmek,
- 3) Antikor düzeyinin ve makrofaj aktivitesinin artırılması ile bağışıklık sistemini iyileştirmek.

BAKTERİYOSİNLERİN GIDALARDA KORUYUCU MADDE OLARAK KULLANIMI

Son yıllarda gıda üretiminde, yapay koruyucuların yerine alternatif doğal maddelerin kullanımına yönelik talep giderek artmakta olup; bu bağlamda, fermantasyonlarda son ürün olarak ortaya çıkan bakteriyosinler önem kazanmaya başlamıştır. Bunlar, üretici hücreler üzerine öldürücü etki göstermeyen, sınırlı sayıdaki bakterilere etkili olan antagonistik maddelerdir [14].

Gıdaların korunması ve muhafaza sürelerinin uzatılmasında, düşük sıcaklık veya ısı işlem uygulaması, paketleme yöntemleri gibi prosesler ile tuz, şeker ve antimikrobiyel katkı maddeleri gibi katkıları kullanılmaktadır. Gıdaların güvenliğinin sağlanmasında mümkün olduğunca proses uygulamalarından kaçınılması ve doğal katkı maddelerinin kullanımı son zamanlarda oldukça önemsenen bir konudur [15]. Bu amaçla antagonistik mikroorganizmaların ve bunların ürettikleri bakteriyosinlerin kullanımıyla patojenlerin inaktive edilmesinin hedeflendiği biyo-kontrol yöntemi önerilmektedir [14].

Bakteriyosinler gıdalarda koruyucu madde olarak kullanıldığında, olağan saklama koşulları altında ekstra koruma sağlanarak gıdaların raf ömrü uzatılabilmekte, gıda kökenli patojenlerin besin zinciri ile dağılım riski azaltılabilmekte, gıdalarda bozulmalara yol açan mikroorganizmalar nedeni ile yaşanan ekonomik kayıplar en aza indirgenmekte, kimyasal koruyucuların kullanımları azalmakta, koruma için daha az işlem uygulanması sebebi ile ürünün duyuşsal özellikleri ve besinsel değeri daha iyi korunmaktadır [15].

Bakteriyosinler bakteriler tarafından sentezlenen doğal antimikrobiyel bileşikler olup; hidrofobik, katyonik peptid özelliğine ve küçük molekül ağırlığına sahiptirler [13]. Laktik asit bakterileri tarafından üretilen bakteriyosinlerin etki spektrumları bazı türlerle sınırlı olup, daha çok Gram(+) mikroorganizmalar üzerinde etkilidirler. *Lactococcus*, *Pediococcus*, *Leuconostoc* ve *Staphylococcus* cinslerine ait birçok mikroorganizma tarafından sentezlenmelerine rağmen, gıdalarda daha çok laktik asit bakterileri tarafından sentezlenen bakteriyosinler kullanılmaktadır [14].

Bir bakteriyel ürünün bakteriyosin olarak tanımlanabilmesi için biyolojik yönden aktif bir proteine sahip olması, bakterisit etki göstermesi, dar bir inhibisyon spektrumuna sahip olması, spesifik hücre reseptörlerine tutunması gereklidir [14]. Önemli bakteriyosinler arasında nisin, diplokokin, asidofilin,

bulgarikan, helvetisin, laktasin ve plantarisin bulunmaktadır. Laktik asit bakterileri tarafından üretilen antimikrobiyel proteinler içerisinde en çok bilinen ve karakterize edilen bakteriyosin olan nisin (E234), *Lactococcus lactis* tarafından üretilir ve şimdiki kadar gıdalarda biyo-koruyucu olarak kullanılan tek lisanslı bakteriyosin olup [15], *Clostridium sporogenes* üzerine engelleyici etkiye sahiptir. Ayrıca nisin, dünya üzerinde gıda katkı maddesi olarak en çok uygulanma alanı bulan lantibiyotik karakterli antimikrobiyel bir peptiddir [6], [16]. Laktik asit bakterileri tarafından üretilen bakteriyosinler Gram(+) bakterilere etki ederken, genellikle Gram(-) bakterilere, maya ve küflere etki etmezler [17].

Elde edilmek istenilen bakteriyosin, fermentörlerde üretici suşların kullanıldığı fermantasyonlar sonucunda *in vitro* koşullarda üretilerek, gıdalara enjekte edilebilir ya da bakteriyosin üreten suş doğrudan gıdaya inokule edilebilir. Ayrıca; saflaştırılmış halde bakteriyosin ya da üretici suş, immobilize edilerek gıdaya katkı maddesi olarak katılabildiği gibi, enkapsülasyonla ya da suşun hücre membranına bağlanması yöntemleri ile de gıdaya eklenebilir. Jelatin, selüloz, soya proteini, kalsiyum alginat, mısır proteini gibi ince filmler içerisinde kapsül haline getirilmiş bakteriyosin, hücre içinde meydana gelen enzimatik reaksiyonlar esnasında zarar görmekten de korunmuş olur. Gıda yüzeyine uygulanan kapsül halindeki bakteriyosin, gıdayı proses sonrası kontaminasyondan da korur. Gıda yüzeyine bakteriyosin uygulamaları, paketleme materyaline de enjeksiyon fikrini doğurmuştur. Bazı ülkelerde domuz etleri ve sığır bifteklerinin paketlenmesinde kullanılan polietilen filmin, immobilize edilmiş halde Kurvasin A (*Lactobacillus curvatus* tarafından üretilen) içerdiği ve bu bakteriyosinin de *Listeria monocytogenes* suşlarını inhibe ettiği belirtilmektedir [15]. Laktik asit bakterileri tarafından üretilen bakteriyosinlere bakıldığında *Lactobacillus acidophilus* tarafından üretilen asidofilin ve laktosidin, *Lactobacillus plantarum* tarafından üretilen laktolin, *Lactococcus lactis* tarafından üretilen nisin ve genel olarak Laktobasiller tarafından üretilen laktasin 27, laktasin B, helvetisin J, plantarisin B ve plantarisin A gibi bakteriyosinler birçok patojeni (*Staphylococcus aureus*, *Listeria spp.*, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens* vb.) inhibe etmektedir [18].

Lactobacillus salivarius UCC118 suşu tarafından üretilen ABP118 ve *Lactobacillus casei* L26LAFT1 tarafından üretilen bakteriyosinler *L. monocytogenes*' i inhibe etmektedir. Laktik asit bakterilerinden *Lactobacillus acidophilus*, ürettiği laktasin B ile *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus bulgaricus* gibi kendine yakın Laktobasillere karşı inhibe edici özellik gösterir. Yoğurtların fonksiyonel özelliklerini artırmak ve daha faydalı hale getirmek için yoğurda katılan Bifidobakterilerden *Bifidobacterium bifidum* 1452 NCDO suşu tarafından üretilen bifidin ve *Bifidobacterium bifidum* 1454 NCFB suşu tarafından üretilen bifidosin antimikrobiyel özellik göstermekte ve *Micrococcus*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* cinslerine ait bakterileri inhibe etmektedir [10]. *Streptococcus mutans* tarafından üretilen lantibiyotigin (Mutacin B-Ny266), patojenlere karşı geniş spektrumlu bir etkisi olduğu ve özellikle

Staphylococci, *Streptococci*, *Neisseria* cinslerine ait bakterileri inhibe ettiği anlaşılmıştır [19]. *Pediococcus acidilactici*'nin sentezlediği pediosinin *Streptococcus aureus*, vejetatif formdaki *Clostridium spp.*, *Bacillus spp.* ve *Listeria* üzerinde inhibe edici etkisi bulunmaktadır [17]. Ayrıca; *Pediococcus acidilactici*, gastrointestinal sistemde canlı kalabilerek ve pediosin olarak adlandırılan bir bakteriyosin üreterek, vankomisine direnç gösteren türleri de dâhil olmak üzere, *Enterococcus spp.* üzerinde inhibe edici etki göstermektedir [5].

Tavukların gastrointestinal sistemlerinden izole edilen 37 adet laktik asit bakterisi içerisinde 14 tanesinin bakteriyosin ürettiği ve bu bakteriyosinlerin Gram(+) bakterileri inhibe edebildiği gözlenmiştir. Probiyotik özelliklere de sahip olan bu laktik asit bakterilerine yapılan DNA dizi analizi sonucunda *Lactobacillus salivarius* türünün bakteriyosin üretim yeteneğinin çok iyi düzeyde olduğu belirlenmiş ve kanatlı hayvan beslenmesinde de probiyotik olarak kullanılma olanağı düşünülmüştür. Sindirim sisteminde patojenlere karşı etkili olabileceği düşünülerek, sağlıklı et ve et ürünleri üretimi için kanatlı yemlerinin *Lactobacillus salivarius* gibi laktik asit bakterileri ya da bunların bakteriyosinleri ile zenginleştirilmesi önerilmiştir [20].

Sezer ve ark. [21]'nin yaptığı çalışmada, bazı küfler tarafından üretilen ikincil metabolit olan aflatoxin B₁'in bakteriyosinler ile bağlanarak, inaktive olduğu gözlenmiştir. *Lactobacillus plantarum* ve *Lactococcus lactis* tarafından üretilen bakteriyosinlerin, bakterilerin ayrı ayrı ve karışık olarak kültürlenmesi ile mikotoksin inaktivasyon seviyeleri incelenmiş ve önemli bulgular elde edilmiştir. *Lactobacillus plantarum* tarafından üretilen bakteriyosin, aflatoxin B₁'in detoksifikasyonunda *Lactococcus lactis*'in ürettiği bakteriyosine göre daha iyi sonuçlar vermiştir. İki bakterinin beraber kullanılması ile simbiyotik etki ortaya çıkmış ve en iyi detoksifikasyon, karışık kültürde gözlenmiştir. Bu durumda gıda koruyucusu olarak, laktik asit bakterilerinin ürettiği bakteriyosinlerin kullanılabilmesi, küf gibi her ortamda kolayca gelişip, çoğalabilen ve gıdayı bozan mikroorganizmaların bertaraf edilmesi açısından önemli bir adım olarak ön plana çıkmaktadır. Pundir ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada da, disk difüzyon yöntemi ile laktik asit bakterilerinin bazı patojen küf, maya ve bakterilere karşı inhibisyon etkileri gözlenmiştir. Hedef mikroorganizmalardan *Aspergillus fumigatus* başta olmak üzere *Esherichia coli*, *Candida albicans*, *Staphylococcus epidermidis* ve *Salmonella enteric ser. typhi* üzerindeki antimikrobiyel etki, oluşan zon çapları ile ilişkilendirilerek, anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Bu antimikrobiyel etkide bakteriyosin üretiminin önemli rol aldığı unutulmamalıdır [22].

PROBİYOTİK, BAKTERİYOSİN VE ANTİBİYOTİK İLİŞKİSİ

Laktik asit bakterileri tarafından üretilen antimikrobiyel bileşikler ürettikleri mikroorganizmaya, istenmeyen türlerle yarışabilme yeteneği kazandırır ve aynı zamanda koruyucu özellik gösterir. Bu avantajdan

yararlanabilmek için laktik asit bakterilerinin seçebileceği en iyi yol, doğal mikroflorayı korurken aynı zamanda da intestinal sisteme olan doğal adaptasyonu sayesinde probiyotik özellik göstermektir. Probiyotik özellikli laktik asit bakterilerinin asit ortamlara karşı toleransının olması ve aynı zamanda lizozim enzimine, mide öz sıvısına, bağırsaktaki sıvılara dayanıklı olmaları beklenir. Ayrıca; birçok laktik asit bakterisi safra tuzuna dayanıklı olup, bağırsak mukozasına tutunabilme açısından diğer mikroorganizmalarla yarışarak, sistemde canlı kalabilir ve kolonize olabilir. Probiyotikler; antimikrobiyel madde üreterek, prebiyotikler ve diğer besinler için yarışarak, intestinal mukozada tutunabilme yetisine sahip olarak, mikrobiyal metabolitleri değiştirerek ve bağıışıklık sistemini düzenleyerek, patojen sayısını baskılayıcı bir ajan gibi davranmaktadırlar [17].

Tüm organizmalar kendi immün sistemlerini korumak ve diğer mikroorganizmaların kötü etkilerinden korunmak için antimikrobiyel maddeler üretirler. Bakteriyosin olarak anılan antimikrobiyel peptidler, bakterilerin savunma sistemi için oldukça önem taşımaktadır [23]. Bakteriyosin terimi, anlam olarak genellikle antibiyotik ile karıştırılmaktadır [16]. Her ikisinin de ortak özellikleri olmasına karşın, farklılıkları da olduğu için ikisine aynı anlam yüklemek yanlış bir yaklaşım olmaktadır. Geleneksel antibiyotikler de bakteriler tarafından üretilen metabolitler olmasına karşın, bakteriyosinlerden farklı antimikrobiyel maddeler oldukları düşünülmektedir [23]. Genel olarak, bakteriyosinlerin antibiyotiklerden farkı; sentezlenme şekillerinin, etki mekanizmalarının, antimikrobiyel spektrumunun, toksik etkileri ve direnç mekanizmasının farklı olmasından kaynaklanmaktadır [24]. Bakteriyosinler ribozomal olarak sentezlenirken, antibiyotikler multi-enzim kompleksleriyle sentezlenir. Bakteriyosinler daha düşük konsantrasyonlarda hedef mikroorganizma üzerinde engelleyici etki gösterebilirken, antibiyotiklerde daha yüksek konsantrasyonlara ihtiyaç vardır [23]. Bakteriyosinler, genelde gelişme fazında üretilirken, antibiyotikler durağan fazda ikincil metabolit olarak sentezlenirler [25]. Hurst 1981 yılında yayımlanan eserinde, bakteriyosinlerin medikal amaçlı kullanılamayacağı ve bu yüzden antibiyotiklere eşdeğer olarak düşünülmemeyeceğini belirterek, bakteriyosinler için "biyolojik gıda koruyucuları" tabirini kullanmıştır. Yaygın olarak kullanılan antibiyotiklerin aksine bakteriyosinlerin, çok eski çağlardan beri gıdalarda doğal olarak bulunması nedeniyle, antibiyotiklere kıyasla daha doğal olduğu düşünülmektedir [24].

BAKTERİYOSİN ÜRETEEN LAKTİK ASİT BAKTERİLERİNİN PROBİYOTİK OLARAK KULLANIMI

Ağız boşluğu ve solunum sisteminde, gastro-intestinal sistem ve ürogenital sistemde önemli koruyucu özelliğe sahip olan bakteriyosinlerin varlığı, birçok araştırmacı tarafından ifade edilmektedir. Örneğin; insan ürogenital sisteminin doğal mikroflorasını oluşturan *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus iners* ve *Lactobacillus gasseri* gibi mikroorganizmaların sayıca azalması sonucunda *Candida albicans* gibi patojenlerin bu ortamda çoğalıp hastalık yapabilme riskleri de

artmaktadır. Bakteriyosin üreten probiyotik Laktobasil'ler ise *Candida albicans* gibi patojen mikroorganizmalara karşı koruyucu özellik göstererek, doğal mikrofloranın devamlılığını sağlamaktadırlar [18]. Ayrıca; *Lactobacillus casei* tarafından üretilen bakteriyosinin, midede bulunması durumunda gastrit ve ülserle sebebiyet veren bir bakteri olan *Helicobacter pylori*'yi inhibe ettiği düşünülmektedir. Laktobasil suşları üzerinde yapılan çalışmalarda, *H. pylori*'yi inhibe eden bakteriyosin benzeri maddeler probiyotik olan *Lactobacillus johnsonii* LA1 suşu ve *Lactobacillus acidophilus* LB suşundan izole edilmiştir. Yapılan diğer çalışmalar sonucunda da *Streptococcus salivarius* türüne ait bazı suşlar tarafından üretilen bakteriyosin benzeri inhibitör maddelerin (BLIS) çocuklarda orta kulak iltihabına yol açan patojenlerin inhibisyonunda etkili rol oynadığı anlaşılmıştır [26].

Streptokoklar, özellikle de *Streptococcus mutans* ve *Streptococcus salivarius* diş dokusunda bulunan etiyolojik ajanlardır. *Streptococcus mutans*'in ürettiği mutasin, plak oluşturan diğer suşlara karşı inhibe edici özellik göstermektedir ve bakteriyosin üretimi ile ağız boşluğunda kolonize olabilme kabiliyeti arasında pozitif bir korelasyon vardır. Laktat dehidrojenaz enzimi üretmeyen ve bu sebeple de patojen olmayan *Streptococcus mutans* suşu, ağızda kolayca kolonize olabilme kabiliyetine de sahip olması sebebiyle, dental tedavide kullanılabilir. *Streptococcus salivarius* K12, salivarisin tip A ve B olmak üzere iki çeşit lantibiyotik üretir. Bu suşun ürettiği bakteriyosinler üst solunum yollarında Streptokok kaynaklı enfeksiyonlarda tedavi edici rol üstlenmektedir [5].

Bazı laktik asit bakterileri tarafından üretilen bakteriyosinlerin ayrıca anti-viral etkileri de bulunmaktadır. Örneğin *Lactobacillus paracasei* ST284BZ suşu tarafından üretilen bakteriyosin bacST284BZ, halk tarafından "uçuk virüsü" olarak bilinen *Herpes simplex* virüsünü inhibe etmektedir [1].

Hayvan sağlığı açısından da bakteriyosinlerin önemi olduğu durumlar bulunmaktadır. Özellikle büyükbaş hayvanlarda, laktasyon döneminde görülen en büyük sorun mastitis (hayvanın meme bezinde oluşan iltihaplanma) hastalığıdır. Hijyen eksikliğinden, sağım hatalarından, samanda bulunan kir ve tozlardan bulaşan patojenler, meme bezlerine yerleşerek, iltihap oluştururlar ve bu sebeple de ineklere antibiyotik tedavisi uygulanır. Ancak; bilindiği gibi antibiyotik bir kısmı, laktasyon döneminde süte geçmekte ve sütün kalitesini düşürmektedir. Ayrıca, antibiyotikli sütün tüketimi sonucunda bu antibiyotiğe karşı direnç oluşabilmektedir. Hastalığa çözüm olarak, antibiyotik yerine bakteriyosin tedavisinin olumlu sonuç doğurabileceği düşünülerek yapılan çalışmalar sonucunda, geniş spektruma sahip olan Lacticin 3147'nin *Bacillus* sp., *Enterococcus* sp., *Lactobacillus* sp., *Pediococcus pentriceans*, *Streptococcus aureus*, *Streptococcus thermophilus* gibi patojenlere karşı ve mastitise sebebiyet veren Streptokok'lara karşı inhibe edici özelliği olduğu görülmüştür. Sonuç olarak; mastitis enfeksiyonunda tedavi amaçlı kullanılan antibiyotiklerin yerine Lacticin 3147'nin alabileceği düşünülmektedir [17].

Bakteriyosin üreten laktik asit bakterilerinin probiyotik olarak kullanılmasını sınırlayan durumlar da söz konusudur. Canlı mikrobiyel gıda katkı maddeleri olarak probiyotiklerin en iyi bilinen üyeleri laktik asit bakterileridir. Yoğurt yapımında kullanılan mikroorganizmalar (*Lactobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus*) dışında, laktik asit bakterilerinin çoğu bağırsak florası elemanıdır. Patojen ve toksik olmayan bu mikroorganizmaların yararlı etkileri depolama sırasında üründe canlılığını koruduğu ve tüketim sonrası insanların metabolizmasında yer aldığı ölçüde geçerlidir [27]. Laktik asit bakterileri, istenilen düzeyde canlı bakteri içermemesi ya da bu bakterilerin probiyotikler için gerekli özelliklerin hepsine sahip olmaması sonucunda insan sindirim sisteminde canlılığını koruyamamakta ve probiyotik amaçlı kullanımları sınırlanmış olmaktadır. Bir mikroorganizmanın probiyotik olarak kullanılabilmesi için bağırsak epitel yüzeyine tutunabilmesi ve burada baskın flora halini alabilmesi şarttır. Bağırsak epiteline tutunamayan ancak bakteriyosin üretebilen bir laktik asit bakterisi, dışkı yolu ile hızla vücuttan atılacağından, sağlığa olumlu etkileri de gözlenemeyecektir. Tüm bu özellikler göz önüne alınarak, sindirim sistemine dirençli laktik asit bakterileri arasından bakteriyosin üretebilenler seçilmeli ve probiyotik amaçlı kullanılmalıdır [28].

SONUÇ

Probiyotik bakterilerin insan sağlığına faydası uzun zamandır araştırılan ve kanıtlanmış bir olgudur. Dünyada giderek yaygınlaşan doğal ürünlerin tüketimine ilginin artışı ile birlikte gıdalarda kullanılan katkı maddelerinin de değişikliğe uğradığı ve doğal ürünlerin ön plana çıktığı gözlenmektedir. Ayrıca, insanlık tarihinde devrim yaratan buluşlardan biri olan antibiyotik keşfi ile bakteriyosin ya da bakteriyosin üreten faydalı mikroorganizmaların tedavi amaçlı kullanımı giderek azalmıştır. Ancak; son 15 yıldır, artan kanser vakaları ve antibiyotiklere karşı direnç oluşması nedeniyle, yeniden doğal tedavi yöntemlerinin ve doğal gıda katkılarının arayışı içine girilmiştir. Tüm bu sebeplerden dolayı, probiyotik olan yararlı mikroorganizmaların ürettikleri antimikrobiyel bileşikler ile hem birçok hastalığın tedavisinde yeni bir yol izlenmeye başlanmış, hem de antibiyotik tüketiminin bu şekilde azaltılabilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, dolaylı yollardan insan sağlığını etkileyen gıda katkı maddelerinin de doğallaştırılması ön plana çıkmıştır. Gıdalarda biyokoruyucu olarak kullanılabilen probiyotiklerin daha çok laktik asit bakterisi olması ve bu faydalı mikroorganizmalardan büyük bir kısmının en az bir antimikrobiyel bileşik üretmesi, bu mikroorganizmalar üzerindeki ilgiyi artırmıştır. Bunlara ilaveten, probiyotik mikroorganizmalar tarafından üretilen antimikrobiyel bileşiklerin medikal alanda da kullanımlarının yaygınlaştırılmasına çalışılmalıdır.

KAYNAKLAR

- [1] Oelschlaeger, T.A. Definition of "good bacteria" origin, effects and effective components. Online: <http://www.dgmim.de/fileadmin/CONTENT/OElschla>

- eger_good_bacteria_vortrag.pdf, 2011, Erişim Tarihi: 04.03.2012
- [2] Alp, G., Aslım, B., 2009. İnsan bağırsak sisteminde probiyotik olarak bifidobakterilerin önemi. *Anadolu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi* 10(2): 343-354.
- [3] Rauta, P.R., Dhupal, M., Nayak, B., 2013. Screening and characterization of potential probiotic lactic acid bacteria isolated from vegetable waste and fish intestine. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 2(8): 234-244.
- [4] Jothi, V.V., Anandapandian, K.T.K., Shankar, T., 2012. Bacteriocin production by probiotic bacteria from curd and its field application to poultry. *Archives of Applied Science Research* 4(1): 336-347.
- [5] Gillor, O., Etzion, A., Riley, M.A., 2008. The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 81(4): 591-606.
- [6] Moshood, A.Y., Tengku, H.A., 2013. Lactic acid bacteria: Bacteriocin producer. *IOSR Journal of Pharmacy*, 3(4): 44-50.
- [7] Gültekin, M. 2004. Probiyotikler. *ANKEM Dergisi* 18(Ek 2): 87-89.
- [8] Yaşar, B. ve Kurdaş, O.Ö. 2009. Probiyotikler ve gastrointestinal sistem (probiyotik teriminin tarihçesi ve tanımı). *Güncel Gastroenteroloji* 13 (1): 23-28.
- [9] Bağdatlı Budak, A., Kundakçı, A., 2013. Fermente et ürünlerinde probiyotik mikroorganizmaların kullanımı. *C. B. Ü. Fen Bilimleri Dergisi* 9(1): 31-37.
- [10] Sağdıç, O., Küçüköner, E., Özçelik, S., 2004. Probiyotik ve prebiyotiklerin fonksiyonel özellikleri. *Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi* 35(3-4): 221-228.
- [11] Dinçer, E., Kıvanç, M., Karaca, H., 2009. Biyokoruyucu olarak laktik asit bakterileri ve bakteriyosinler. *GIDA Dergisi*, 35(1): 1-8.
- [12] Gürsoy, O., Kınık, Ö., 2006. Probiyotik Bakterilerin Klinik Uygulamalarında Yeni Gelişmeler-II. *Ege Üniv. Ziraat Fak. Derg.* 43(1): 189-196.
- [13] Savadogo, A., Ouattara, C.A.T., Bassole, I.H.N., Traore, S.A., 2006. Bacteriocins and lactic acid bacteria - a mini review. *African Journal of Biotechnology* 5(9): 678-683.
- [14] Evren, M., Albayram, C., Apan, M., 2006. Laktik asit bakterilerinin oluşturduğu antimikrobiyel maddeler. *Türkiye 9. Gıda Kongresi*, May 24-26, Bolu, Türkiye, Kongre Bildiri Kitabı, 977-980p.
- [15] Abriouel, H., Gálvez, A., López, R.L., Omar, N.B., 2007. Bacteriocin-based strategies for food biopreservation. *International Journal of Food Microbiology* 120: 51-70.
- [16] Vust, L.D., Leroy, F., 2007. Bacteriocins from lactic acid bacteria: production, purification, and food applications. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology* 13: 194-199.
- [17] Soomro, A.H., Masud, T., Anwaar, K., 2002. Role of lactic acid bacteria (LAB) in food preservation and human health – a review. *Pakistan Journal of Nutrition* 1(1): 20-24.
- [18] Dündar, H., 2006. Characterization and purification of a bacteriocin produced by *Leuconostoc mesenteroides* subsp. *cremoris*. Middle East Technical University, Department of Biotechnology, Ph.D. Thesis, Ankara, 195.
- [19] Pieterse, R., Todorov, S.D., 2010. Bacteriocins – exploring alternatives to antibiotics in mastitis treatment. *Brazilian Journal of Microbiology* 41: 542-562.
- [20] Musikasang, H., Sohsomboon, N., Tani, A., Maneerat, S., 2012. Bacteriocin-producing lactic acid bacteria as a probiotic potential from Thai indigenous chickens. *Czech J. Anim. Sci.* 57 (3): 137-149.
- [21] Sezer, Ç., Güven, A., Bilge Oral, N., Vatansever, L., 2013. Detoxification of aflatoxin B1 by bacteriocins and bacteriocinogenic lactic acid bacteria. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences* 37: 594-601.
- [22] Pundir, R. R., Rna, S., Kashyap, N., Kaur, A., 2013. Probiotic potential of lactic acid bacteria isolated from food samples: an in vitro study. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 3(3): 85-93.
- [23] Nes, I. F., Yoon, S. S., Diep, D. B. 2007. Ribosomally synthesized antimicrobial peptides (bacteriocins) in lactic acid bacteria: A review. *Food Science Biotechnology* 16(5): 675-690.
- [24] Cleveland, J., Montville, T.J., Nes, I.F., Chikindas, M.L., 2001. Bacteriocins: safe, natural antimicrobials for food preservation. *International Journal of Food Microbiology* 71: 1-20.
- [25] Akkoç, N., Şanlıbaba, P., Akçelik, M., 2009. Bakteriyosinler: Alternatif Gıda Koruyucuları. *Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 25(1-2): 59-70.
- [26] Walls, T., Power, D., Tagg, J., 2003. Bacteriocin-like inhibitory substance (BLIS) production by the normal flora of the nasopharynx: potential to protect against otitis media. *Journal of Medical Microbiology* 52: 829-833.
- [27] Mezaini, A., Bouras, A.D., 2013. Antibacterial activity and probiotic properties of some lactic acid bacteria isolated from dairy product. *African Journal of Biotechnology* 12(20): 2949-2956.
- [28] Önal, D., Beyatlı, Y., Aslım, B., 2005. Probiyotik bakterilerin epitel yüzeylere yapışması. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi* www.mikrobiyoloji.org/pdf/702050901.pdf, 03(09): 1-10.