

Probiyotikler ve Kullanım Alanları

Probiotics and Their Use

Başar UYMAZ*

Sağlık Bakanlığı, Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 06210, Ankara

Geliş Tarihi/Received : 07.08.2009, Kabul Tarihi/Accepted : 01.09.2009

ÖZET

Gıdaların üretiminde tüketici sağlığını destekleyici ve immün sistemi uyaran etkilere sahip mikroorganizmaların kullanımı giderek artmaktadır. Bu mikroorganizmaların önemli bir grubunu teşkil eden probiyotiklerin gastrointestinal sistem hastalıklarının engellenmesi ve tedavisinde ve normal mikrofloranın oluşumunda önemli bir rol oynadığı klinik denemelerle belirlenmiştir. Diğer yandan probiyotiklerin, suştan suşa farklılık gösteren gıda koruyucu etkileri ve değişik hastalıkların tedavisinde kullanım potansiyelleri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Özellikle çocuklarda görülen akut diyare ve antibiyotik kullanımına bağlı diyarenin tedavisinde etkin kullanım potansiyeli taşıyan probiyotik preparatları geliştirilmiştir. Bu derleme makalesinde probiyotik suşların seçiminde kullanılan karakteristikler, kullanım olanakları ve tedavi edici potansiyelleri, güncel bilgiler taranarak verilmiştir.

Anahtar Kelimeler : *Probiyotik, Gastrointestinal sistem, Gıda güvenliği, Tedavi.*

ABSTRACT

There is increasing demand to use the microorganisms, supporting consumer health and stimulating immune system, in food production. The role of probiotics which are one of the most important group of this microorganisms on the prevention of gastrointestinal diseases and treatment and development of normal gastrointestinal flora were determined by clinical trials. On the other hand, studies on the strain-dependent food preservation effects and the potentials for treatment of different diseases of probiotics are ongoing. Probiotic preparats that have effective potential especially for the treatment acute diarrhea in children and antibiotic associated diarrhea have been developed. In this review, newsworthy information on the criteria for probiotic strain selection, curing potentials and their application possibilities were presented.

Keywords : *Probiotics, Gastrointestinal system, Food safety, Treatment.*

1. GİRİŞ

Probiyotikler, belirli miktarlarda tüketildiğinde konakçı sağlığı üzerinde olumlu etkilere neden olan mikrobiyel gıda katkıları olarak tanımlanmaktadır. Probiyotiklerin tüketici sağlığı üzerinde yarattığı etkilerin en detaylı şekilde araştırıldığı mikroorganizma grubu laktik asit bakterileridir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler; probiyotiklerin kullanımının insanların ve hayvanların sağlıklı beslenmesinde ve mikrobiyel enfeksiyonlardan korunmasında ucuz ve güvenli bir yol olduğuna işaret etmektedir (Kim v.d., 2006). Günümüzde probiyotik katkılı birçok süt ürününün endüstriyel üretimi gerçekleştirilmektedir. İnsan ve hayvan bağırsak sisteminden izole edilen *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus paracasei* ve

Bifidobacterium türleri, bu amaçla en yaygın kullanım alanı bulan bakterilerdir. Bu bakteriler aracılığı ile hazırlanan probiyotik preparatlarının endüstriyel gıda üretim süreçlerinde kullanımı, tüketici istekleri doğrultusunda, giderek yaygınlık kazanmaktadır. Zira dünya nüfusunun artmasına paralel olarak artan hazır gıda tüketiminde, mikrobiyel kontaminasyonlar ana sorunu teşkil etmektedir (Dunne v.d., 2001). Gıdaların korunmasında ve gıdaların tüketici sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin en aza indirilmesinde kullanılan birçok gıda koruyucusunun özellikle kontrol dışı kullanımı, aynı zamanda ciddi sağlık ve çevre sorunlarına yol açmaktadır. Bu nedenle tüketici eğilimi, doğal gıda katkılarının kullanımı yönünde değişmektedir.

* Yazışılan yazar/Corresponding author. E-posta adresi/E-mail address : basuymaz@hotmail.com (B. Uymaz)

Bir suşun etkin bir probiyotik olarak tanımlanabilmesi için gerekli özellikleri, gerek kullanılacağı gıda sistemindeki davranışı ve gerekse hedef tüketici sağlığı üzerinde yaratacağı olumlu etkiler esas alınarak belirlenmiştir. Bu kriterler içerisinde; suşun insan orjinli olması ve gastrointestinal sistemde canlılığını sürdürmesi, gastrik aside ve fizyolojik konsantrasyondaki safra tuzuna direnci yanında, ince bağırsak epitel hücrelerine tutunma özelliği göstermesi, en çok üzerinde durulan probiyotik mikroorganizma davranışlarıdır. Diğer yandan özellikle etkin antimikrobiyel madde üretim özellikleri, hem gıdaların hem de tüketicilerin gıda bozulmaları ve patojen mikroorganizmaların olumsuz etkilerinden korunmasında büyük önem taşımaktadır. Probiyotik mikroorganizmaların, ince bağırsak mukozasına tutunma özellikleri, gastrointestinal sistemde kolonize olmanın ilk aşamasını teşkil etmektedir. Söz konusu kolonizasyon sayesinde probiyotik mikroorganizmanın etki süresi artmakta ve immün sistem modülasyonu gerçekleştirilebilmektedir (Biloo v.d., 2006; Maragkoudakis v.d., 2006).

Endüstriyel kullanımda giderek artan değeri nedeniyle, üstün probiyotik özelliklere sahip

suşların detaylı tanısı üzerinde yoğun çalışmalar sürdürülmektedir. Ancak, özellikle geleneksel gıda üretiminin çok azaldığı endüstrileşmiş ülkelerde yeni suşların tanımlanması, yaygın starter kültür kullanımı nedeniyle çok düşük bir olasılık haline gelmiştir. Türkiye gibi, geleneksel gıda üretiminin hala yaygın olduğu ülkeler ise bu tip mikroorganizmalar için kaynak olarak görülmektedir.

2. PROBİYOTİKLER

Probiyotikler, intestinal sistemin mikrobiyel dengesini düzenleyerek konakçı sağlığı üzerinde yararlı etkileri olan, canlı mikrobiyel gıda katkılarıdır. Günümüzde probiyotik tanımı, insan ve hayvan sağlığını destekleyen (güçlendiren) ve gıda, yem ya da gıda katkı maddelerine ilave edilen mikrobiyel preparatların tümünü kapsamaktadır. Probiyotik mikroorganizmaların en önemli grubunu laktik asit bakterileri oluşturmaktadır. Bunların içerisinde *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türleri en yaygın olarak kullanılan probiyotik mikroorganizmalardır. Ayrıca bazı bakteri cinsleri ile maya ve küf türlerinden de probiyotik ürünlerin hazırlanmasında yararlanılmaktadır (Tablo 1) (Lee and Salminen, 1995; Salminen v.d., 1998; Biloo v.d., 2006; Kim v.d., 2006).

Tablo 1. Probiyotik Üretiminde Kullanılan Mikroorganizmalar (Salminen v.d.,1998).

<i>Lactobacillus</i> türleri	<i>Lactobacillus cellobiosus</i> , <i>Lactobacillus delbrueckii</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Lactobacillus reuteri</i> , <i>Lactobacillus curvatus</i> <i>Lactobacillus fermentum</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus johnsonii</i> <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Lactobacillus helveticus</i> <i>Lactobacillus salivarius</i> , <i>Lactobacillus gasseri</i>
<i>Bifidobacterium</i> türleri	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> , <i>Bifidobacterium breve</i> , <i>Bifidobacterium infantis</i> , <i>Bifidobacterium longum</i> <i>Bifidobacterium thermophilum</i>
<i>Bacillus</i> türleri	<i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus pumilus</i> , <i>Bacillus lentus</i> , <i>Bacillus licheniformis</i> <i>Bacillus coagulans</i>
<i>Pediococcus</i> türleri	<i>Pediococcus cerevisiae</i> , <i>Pediococcus acidilactici</i> <i>Pediococcus pentosaceus</i>
<i>Streptococcus</i> türleri	<i>Streptococcus salivarius</i> ssp. <i>thermophilus</i> , <i>Streptococcus intermedius</i>
<i>Bacteriodes</i> türleri	<i>Bacteriodes capillus</i> , <i>Bacteriodes suis</i> , <i>Bacteriodes ruminicola</i> <i>Bacteriodes amylophilus</i>
<i>Propionibacterium</i> türleri	<i>Propionibacterium shermanii</i> , <i>Propionibacterium freudenreichii</i>
<i>Leuconostoc</i> türleri	<i>Leuconostoc mesenteroides</i> ssp. <i>mesenteroides</i>
Küfler	<i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus oryzae</i>
Mayalar	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Candida torulopsis</i>

2. 1. Probiyotik Mikroorganizmaların Özellikleri

Probiyotik bir mikroorganizmanın tanımı için zorunlu kriterler LABIP (Laktik Asit Bakteri Endüstriyel Platformu) tarafından belirlenmiştir (Guarner ve Schaafsma, 1998; Ewaschuk ve Dieleman, 2006). Buna göre probiyotik potansiyeli taşıyan mikroorganizmalar:

- İnsan orjinli olmalıdır,
- Patojen özellik içermemelidir,
- Gastrik asit ve safra tuzuna direnç göstermelidir,
- Bağırsak epitel dokularına tutunmalıdır,

- Gastrointestinal sistemde kısa süreler için de olsa sürekliliğini devam ettirebilmelidir,
- Antimikrobiyel bileşikler üretebilmelidir,
- İmmün cevabı stimüle edebilmelidir,
- Metabolik etki kabiliyeti olmalıdır (kolesterol asimilasyonu, laktaz aktivitesi, vitamin üretimi),
- Teknolojik süreçlere direnç göstermelidir.

İnsan tüketimi için tasarlanan ürünlerde insan kaynaklı suşların kullanımı, konakçı ile spesifik interaksiyonlar ve türe bağlı sağlık etkileri açısından önem taşımaktadır. Normal bağırsak mikroflorasının

üyeleri olmalarından dolayı *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacterium* gibi laktik asit bakteri suşları insan tüketimi için tasarlanan probiyotik ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, bu bakteriler geleneksel olarak fermente süt ürünlerinin üretiminde de kullanılmakta ve GRAS (Genel Olarak Güvenli) olarak kabul edilmektedirler. Buna karşın, *Saccharomyces boulardii* gibi gıda endüstrisinde yaygın olarak kullanılan bazı probiyotik mikroorganizmalar, insan orjinli değildir (Dunne v.d., 2001).

2. 1. 1. Asitlik ve Safra Tuzlarına Direnç

Probiyotik olarak kullanılacak bir mikroorganizmanın, sindirim sisteminden geçişi sırasında canlı kalabilmesi zorunludur. Bu nedenle lizozim başta olmak üzere, ağız boşluğunda bulunan enzimlere dayanıklı olması ve midenin gastrik ortamından (pH 1.5-3.0) büyük ölçüde etkilenmemesi gerekmektedir. Safra tuzları, karaciğerde kolesterolden sentezlenir ve safra kesesinden duodenuma salgılanır (500-700 mL/gün) (Hoffman v.d., 1983). Bu asitler daha sonra kolonda mikrobiyel aktiviteden dolayı kimyasal modifikasyonlara (dekonjugasyon, dehidrosilasyon, dehidrojenasyon ve deglukuronidasyon) uğrar (Hill and Draser, 1968; Shimada v.d., 1969; Hylemon ve Glass, 1983). Tüm konjugevekonjugeolmayan safra tuzları; *E.coli* suşları, *Klebsiella* ve *Enterococcus* türleri için antibakteriyel etkiye sahiptir (Lewis ve Gorbach, 1972; Hoffman v.d., 1983; Lee ve Salminen, 1995). Konjuge olmayan safra tuzları daha yüksek antimikrobiyel aktiviteye sahiptir. Gram-pozitif bakterilerin safra tuzlarına hassasiyeti, Gram-negatif bakterilerden daha yüksektir (Floch v.d., 1972; Tahri v.d., 1996). In vitro direnç denemelerinde, bifidobakterilerin safra tuzlarına laktobasillerden daha dirençli oldukları belirlenmiştir (Dunne v.d., 2001; Maragkoudakis v.d., 2006).

2. 1. 2. Bağırsak Hücrelerine Tutunma ve Sindirim Sistemine Kolonizasyon

Probiyotik mikroorganizmaların intestinal epitel yüzeylere tutunabilme kapasiteleri; intestinal bölgede kolonize olabilmelerinde, patojen mikroorganizmaların tutunmasını engellemede, immün sistem modülasyonunda, hasarlı mukozanın iyileştirilmesinde ve daha fazla ve uzun süreli probiyotik etki sağlayabilmede kritik önem taşımaktadır (Ross v.d., 1996).

Probiyotik bakteriler, ağız boşluğunda bulunan mikroorganizmaların kolonizasyonunda etkili olan tutunma ve/veya koagregasyon faktörleri gibi farklı kolonizasyon mekanizmalarına sahiptir. Laktobasillerin insanlarda ince ve kalın bağırsağa tutunma ve kolonize olma mekanizmaları, hayvanlardaki tutunma ve kolonizasyon mekanizmalarından farklıdır. Hayvanlarda bu tutunma proksimal sindirim sistemde bulunan katlanmış epitel yüzeylerinde gerçekleşmektedir (Boot v.d., 1996a).

Domuz beslenmesinde probiyotik olarak kullanılan *Lb. fermentum* 104R'nin, 29 kDa'luk bir protein aracılığı ile domuz gastrik mukozasına tutunduğu saptanmıştır (Boot v.d., 1996b). *Lb. reuteri*'de aynı fonksiyona sahip kollajen bağlanma proteini (Ross v.d., 1996), *Lb. fermentum* BR11A'nın BspA proteini ile çok benzer bulunmuştur (Turner v.d., 1997). Diğer yandan, *Lb. johnsonii* La1'in intestinal Caco-2 hücrelerine tutunmasında lipotaykoik asit (LTA)'in görev aldığı belirlenmiştir (Granato v.d., 1999). S-tabakada yer alan hücre yüzey proteinleri gerçek bakteriler arasında çok yaygındır. Tutunma, moleküler eleme veya iyon tuzakları gibi çeşitli fonksiyonlardan S-tabaka proteinleri sorumludur. *Lb. acidophilus* ATCC4356 suşunda S-tabaka proteinlerinin genetik doğası üzerine yapılan çalışmalarda iki gen tanımlanmıştır (Boot v.d., 1996a, 1996b; Granato v.d., 1999). Bunlardan *slpA*'nın aktif transkripsiyonu yapılmaktadır. Aynı kromozom bölgesinde yer alan *slpB* (6 kb) ise sessiz bir genidir. Gastrointestinal sistemde bulunan mikroflorada substratlar veya reseptörler için ortaya çıkan yarışma, S-tabaka proteinlerinin çeşitlenmesine yol açmaktadır (Vaughan and Mollet, 1999; Dunne v.d., 2001).

2. 1. 3. Antimikrobiyel Aktivite

Probiyotik bakterilerin intestinal sistemdeki en önemli fonksiyonlarından biri de konağın doğal florasının patojenler için bir bariyer oluşturmasına yardımcı olmaktır. Bu nedenle probiyotik mikroorganizmaların seçiminde, patojenleri ve bozulma etmeni mikroorganizmaları inhibe etme potansiyeli önemli bir kriterdir. Birçok probiyotik suş, bu fonksiyonu hidrojen peroksit (H₂O₂), organik asit, diasetil, biyosüfaktan maddeler, bakteriyosin veya bakteriyosin benzeri molekülleri içeren bir ya da bir kaç antimikrobiyel maddeyi üretmek ya da bağırsak epitel hücrelerine patojen bakterilerin tutunmasını engellemek suretiyle yerine getirmektedir (Gibson, 1998; Ouwehand v.d., 1999).

2. 1. 4. Güvenlik Kriterleri Ve Teknolojik Özellikler

Probiyotik ürün oluşturmak amacıyla yeni cins ve türlerin seçiminde FHO/WHO tarafından önerilen, uyulması zorunlu güvenlik kriterlerine dikkat edilmesi gerekmektedir. Güvenilir bir probiyotik seçiminde en önemli kriter, suşun tanımlanmış olmasıdır. Bu amaçla DNA-DNA hibridizasyonu veya 16S rRNA dizi analiz teknikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Probiyotik özellik gösteren bir bakteri, patojen suşlara da sahip bir türün üyesi ise detaylı bir klinik tanının yapılması gerekmektedir. Dikkat edilmesi gereken bir diğer güvenlik kriteri de, antibiyotik direnç genlerini taşıyıp aktarabilen ve intestinal sistemde mukozal yapıya zarar veren suşların probiyotik olarak kullanılmamasıdır (Anon., 2001).

Probiyotik potansiyeli olan mikroorganizmaların faj dirençlilik, genetik stabilite gibi özelliklerinin iyi araştırılması yanında; büyük ölçekte üretime uygunluk, ürün tadında olumsuz etkisinin olmaması ve üründe canlı kalabilme yeteneği gibi teknolojik süreçlerdeki durumunun da belirlenmesi gerekmektedir. Probiyotik ürünler genellikle mikroorganizmaların canlılığını ve aktivitesini olumsuz yönde etkileyebilecek santrifüj, liyofilizasyon gibi yöntemler uygulanarak toz veya granüler formda hazırlanmaktadır. Probiyotik ürün, hedeflenen yararlı etkiyi gösterebilmesi için bağırsak florasında yarışa girebilecek düzeyde canlı mikroorganizma sayısına sahip olmalıdır. Probiyotik ürünün içerdiği canlı bakteri sayısı; depolama süresi, nem, sıcaklık gibi koşullardan etkilenmektedir. Bu nedenle probiyotik suşların canlılığı ve stabilitesi üzerine teknolojik süreçlerin etkisinin incelenmesi, son kullanım tarihini belirlemek için zorunludur (Sanders ve Veld, 1999; Dunne v.d., 2001).

2. 2. Probiyotik Etki Mekanizmaları

Probiyotiklerin konağı intestinal sistem bozukluklarına karşı nasıl koruduğunu açıklamaya çalışan birçok mekanizma bulunmaktadır. Muhtemel etki mekanizmaları:

- Antimikrobiyel maddeler üreterek patojen bakterilerin inhibisyonu,
- Tutunma bölgelerinin bloke edilmesi,
- Besin maddeleri için rekabet,
- Toksin reseptörlerinin yıkımı,
- İmmün sistemin uyarılması, olarak tanımlanmaktadır (Rastall v.d., 2005).

2. 3. Probiyotiklerin Tüketici Sağlığı Üzerindeki Etkileri

İntestinal floranın probiyotik bakteri tüketimiyle desteklemesinin sağlık üzerindeki olumlu etkileri uzun yıllardır bilinmektedir. Bu doğrultuda yapılan araştırmalarda; daha sağlıklı bir yaşam sürmek, vücut direncini artırmak, intestinal düzensizliklerle ve hastalıklarla mücadele etmek için probiyotik tüketiminin gerekli olduğu klinik deneylerle ispatlanmıştır (Laurens-Hattingh ve Viljoen, 2001; Sullivan and Nord, 2005).

2. 3. 1. Laktoz İntoleransı

Laktoz intoleransı (laktozun sindirilememesi) özellikle Afrika ve Asya'da daha yaygın olup ilerleyen yaş, sindirim sistemi hastalıkları ya da antibiyotik kullanımı gibi bazı terapi tiplerinin neden olduğu bağırsak mukozasının bozulması sonucu, laktaz enzimin azalmasından kaynaklanmaktadır (Zubillaga v.d., 2001). Laktoz intoleransı olan hastalarda sindirilmeden kalan laktozdan dolayı ozmatik denge bozularak bağırsak içerisinde sıvı ve elektrolit birikimi meydana gelmekte ve laktozun

florada bulunan bakteriler tarafından fermentasyonu sonucu hidrojen, metan ve karbondioksit gazları açığa çıkmaktadır. Laktoz intoleransının başlıca belirtileri aşırı gaz, şişkinlik, bulantı ve ishaldir. Probiyotik bakterilerin ince bağırsakta safra tuzlarının etkisiyle parçalanması sonucu bakteriyel laktazın serbest kalarak laktozu metabolize ettiği öne sürülmektedir (Ouweland v.d., 1999; Zubillaga v.d., 2001). Ayrıca probiyotik laktobasil içeren ürünlerin tüketiminin beta-glukuronidaz, nitroredüktaz ve azonitroredüktaz gibi fekal bakteri enzimlerinin aktivitesini azalttığı da saptanmıştır (Noble v.d., 2002). Bifidobakteriler ve diğer probiyotik bakterilerin klinik preparasyonlarının, laktoz intoleranslı hastalara uzun süre verilmesiyle hastalarda semptomların azaldığı veya tamamen ortadan kalktığı gösterilmiştir (Heyman and Menard, 2002).

2. 3. 2. Diyare

Diyare, bağırsakta peristaltik hareketlerin artması, emilimin azalması ve/veya salgılanmanın artması sonucu ortaya çıkmaktadır. *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Clostridium difficile* ve rotavirusların neden olduğu enfeksiyonlar, hastalığın başlıca nedeni sayılmaktadır (Ciarlet ve Estes, 2001).

Probiyotik suşların, çocuklardaki hastane diyarelerini engellemesi üzerine yapılan bir çalışmada; *Lactobacillus GG*'nin profilaktik kullanımının, çocuklardaki rotavirus gastroenterit riskini belirgin bir şekilde düşürdüğü saptanmıştır (Szajewska v.d., 2001). *Lactobacillus GG*'nin profilaktik kullanımının, gelişmekte olan ülkelerde çocuk diyaresinin engellenmesi üzerine etkisinin incelendiği bir diğer çalışmada ise, *Lactobacillus GG* alan çocuklarda, plasebo grubundaki çocuklara göre daha az diyare vakasıyla karşılaşıldığı ve koruyucu etkinin çocuklardaki yaş gruplarına ve anne sütüyle beslenme kriterlerine göre değişim gösterdiği belirlenmiştir. Probiyotik tedavi, rotavirüs tarafından enfekte olmuş çocuklarda diyare süresini kısaltmakta ve sıvı dışkılamada azalmaya neden olmaktadır (Oberhelman v.d., 1999; Guandalini v.d., 2000; Szajewska v.d., 2001). *Lb. rhamnosus* (19070-2) ve *Lb. reuteri* (DSM 12246) kullanımı sonucu da, akut diyareli çocuklarda tedavinin beşinci gününden itibaren kontrol grubuna göre daha az sulu dışkılama olduğu belirlenmiştir (Rosenfeldt v.d., 2002). *Lb. casei* DN-14001'in rotavirüs enfeksiyonunu engelleme mekanizması ise, bakteriye ait çözünen faktörlerin bağırsak yüzeyindeki glikolizasyonu değiştirmesi olarak tanımlanmıştır (Freitas v.d., 2003).

Seyahat diyarelerinin % 80'nin nedeni *E. coli*, *Shigella* ve *Salmonella* üyeleridir. *Lactobacillus GG*'nin profilaktik olarak kullanıldığı plasebo kontrollü çalışmada, Türkiye'ye seyahat eden bireylerde diyarenin oluş sıklığında düşme (*Lactobacillus* grubunda % 23.9, plasebo grubunda % 39.5 hastalık

oranı tanımlanmıştır) saptanmıştır. *Saccharomyces boulardii*'nin yolculuk diyaresi üzerindeki etkisinin araştırıldığı plasebo kontrollü bir başka çalışmada ise, diyarenin oranında bölgeye ve doza bağlı olarak düşüş olduğu tespit edilmiştir (Oksanen v.d.,1990; Kollaritsch v.d., 1993; Sullivan ve Nord, 2005).

Antibiyotik tedavisi alan hastalarda görülen en yaygın (hastaların % 5-25'i) komplikasyon, antibiyotik nedenli diyareler (AAD)'dir. *Lactobacillus* GG'nin yetişkinlerdeki AAD'nin engellenmesi üzerine etkisini esas alan bir çalışmada, asemptomik *Helicobacter pylori* enfekte hastalar, probiyotik içeren veya içermeyen üçlü antibiyotik tedavisine tabi tutulmuştur. Çalışma sonucunda probiyotik ilavesinin hastalardaki diyare ve kusma şikâyetlerinde belirgin bir azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. *H. pylori* tedavisi alan hastalardaki üç probiyotik suş içeren preperat (*Lactobacillus* GG, *Lb. acidophilus* ve *Bf. lactis*; Ferzym, Specchiasol, Milan, Italy) kullanımının koruma etkisi, plasebo kontrollü bir çalışmayla tespit edilmiştir. Plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, probiyotik ürün kullanan hastaların diyare oranında belirgin azalma olduğu belirlenmiştir (Armuzzi v.d., 2001; Cremonini v.d., 2002; Rastall v.d., 2005).

Radyoterapi tedavisi gören kanser hastalarında ve enteral tüple beslenen hastalarda görülen başlıca komplikasyon akut diyaredir. *Lb. plantarum*, *Lb. acidophilus*, *Lb. delbruekii sp. bulgaricus*, *Bf. longum*, *Bf. breve*, *Bf. infantis* ve *Str. salivarius sp. thermophilus* suşlarını içeren probiyotik bir preperat olan VSL 3'ün; sigmoid, rektal veya servikal kanser nedeniyle ameliyat olan ve daha sonra radyoterapi görmüş 190 hastada etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, probiyotik ürünün plasebo grubuna göre akut diyarenin şiddetini önemli ölçüde azalttığı saptanmıştır (Delia v.d., 2002; Sullivan ve Nord, 2005).

2. 3. 3. *Helicobacter pylori* Enfeksiyonları

H. pylori; kronik gastrit, peptik ülser ve gastrik kanser nedenidir. Probiyotiklerin, *H. pylori* enfeksiyonları üzerine etkisi çeşitli klinik testlerle araştırılmıştır. *Lb. salivarius*'un, *H. pylori*'nin kolonizasyonunu engellediği ve IL-8 salgılanmasını stimüle ettiği in vitro koşullarda saptanmıştır. Ayrıca, *H. pylori* ile enfekte farelerde, *Lb. salivarius*'un *H. pylori* kolonizasyonunu azalttığı belirlenmiştir (Kabir v.d.,1997). *H. pylori* pozitif hastalar üzerinde standart üçlü tedavi ile birlikte, *Lb. acidophilus* (LB)'un etkilerinin araştırıldığı çalışmada; üre nefes testi sonuçlarına göre, probiyotik alan grupta (% 88), plasebo gruba (% 72) kıyasla hastalıkta anlamlı bir gerileme tespit edilmiştir (Canducci v.d., 2000; Malferttheiner v.d., 2002). Başka bir çalışmada, *H. pylori* gelişimi üzerine probiyotiklerin inhibitör etkisini belirlemek amacıyla *L. casei* Shirota içeren süt test edilmiştir (Sheu v.d., 2002). Üreaz aktivitesinin, kontrol grubuyla (% 33) karşılaştırıldığında probiyotik içeceği alan bireylerde

% 64 oranında azaldığı tespit edilmiştir. Üçlü antibiyotik tedavisi alan *H. pylori* pozitif hastalara, probiyotik *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* suşlarını içeren yoğurt verilerek yapılan çalışmada ise probiyotik grubun, sadece üçlü tedaviyi alan gruba göre, enfeksiyonun tedavisinde daha başarılı olduğu (% 78-91) belirlenmiştir (Cats v.d., 2003).

2. 3. 4. Crohn Hastalığı

Crohn hastalığı, gastrointestinal sistemi etkileyen transmural inflamasyon ile karakterize edilir. Geleneksel tedavi, konak immün yanıtının modifiye edilmesiyle yürütülür. Ancak intestinal mikrofloranın düzenlenmesi de yeni bir tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir. Üç bifidobakteri ve dört laktobasil türü ile *Str. salivarius sp. thermophilus* kombinasyonunu içeren probiyotik bir ürünün, ameliyat sonrasında crohn hastalığı lezyonlarının tekrarlanmasını engelleme etkisi, plasebo kontrollü bir çalışmada gösterilmiştir. Bir yıl süren çalışmada, antibiyotik-probiyotik kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda lezyonların tekrarlama oranında, plasebo grubuna göre belirgin bir azalma tespit edilmiştir (Gionchetti v.d., 2003).

2. 3. 5. Ülseratif Kolitler

Bf. breve, *Bf. bifidum* ve *Lb. acidophilus* YIT 0168 içeren probiyotik ürünün, ülseratif kolitlerin tedavisinde etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Bir yıl süren çalışmanın sonuçlarına göre, tedavisinde probiyotik ürün kullanılan grupta yer alan 11 hastanın ancak üçünde, plasebo grubunda ise 10 hastadan dokuzunda semtoplarda artış meydana geldiği tespit edilirken, kolonoskobik bulgularda fark saptanmamıştır (Ishikawa v.d., 2003).

2. 3. 6. Poşitis

Poşitis, intestinal floradaki düzensizliklerin tetikleyici bir faktör olarak rol oynadığı ileal-anal anastomosis sonrası, ileal bölgede meydana gelen inflamasyon ile tanımlanır. *Lactobacillus* GG'nin kese mukozasında endoskopik ve histolojik inflamasyon olan hastalar üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, probiyotik kullanımının kese mikroflorasındaki değişimleri indüklediği belirlenmiştir (Kuisma v.d., 2003). Probiyotik VSL 3 preperatı kullanılarak yapılan çalışmada ise, VSL 3 ile tedavi edilen hastaların % 85'inde, 9 ay sonra hastalık etkilerinde azalma görülürken, plasebo grubundaki tüm bireylerde hastalığın tekrarladığına dair bulgular elde edilmiştir (Mimura v.d., 2004).

2. 3. 7. Rahatsız Bağırsak Sendromu

Rahatsız bağırsak sendromu (IBS), karın ağrısı veya düzensiz dışkılamaya bağlı şikâyetler ile karakterize edilen fonksiyonel bir hastalıktır. IBS hastalarındaki intestinal mikrofloranın sağlıklı bireylerden farklı olduğu ve bu hastalarda gıdaların olağan dışı

fermentasyonunun gerçekleştiği saptanmıştır (Halpern v.d., 1996). Isı ile öldürülmüş *Lb. acidophilus* kullanarak gerçekleştirilen plasebo kontrollü çalışmada, probiyotik ürünün hastaların % 50'sinde tedavi edici etkisi bulunduğu tanımlanmıştır (Mertz, 2003; Ewaschuk ve Dieleman, 2006).

2. 3. 8. Kanser

İnsanlarda görülen kanserlerin başlıca nedenlerinden biri, çevreden alınan kanserojen maddelerdir. İntestinal sistemde bulunan bakteriler, kanserojenlerin inaktivasyonunda, yayılmasında ve özellikle nitrozaminlerin ve safra streollerinin kanser etmeni maddelere dönüşümünün engellenmesinde önemli rol oynamaktadır. Diyet bileşiminde bulunan maddeler de kanser oluşum riskinin azalmasında veya artmasında etkili unsurlar olarak tanımlanmaktadır. *Lb. acidophilus* içeren fermente gıdalarla beslenme, tümör başlatıcıların ve prekarsinojenlerin üretimine katılan koliformlar gibi bakterileri baskılayarak, intestinal mikroflora üzerinde olumlu etkilere yol açmaktadır (Ayebo v.d., 1980). İn vitro araştırma bulguları, probiyotik bakterilerin muhtemel mutajenik ve genotoksik etkileri önlemek suretiyle kanser riskini azalttığını göstermiştir (Brady v.d., 2000; Rafter, 2002). Probiyotik laktik asit bakterilerinin göğüs ve mesane kanseri gibi birçok kanser türü üzerine etkileri çalışılmakla beraber, en çok çalışılan kanser türü kolorektal kanserlerdir. Probiyotik laktik asit bakterilerinin antikanser etkilerinin deney hayvanları yanında in vitro koşullarda da araştırıldığı çalışmalarla elde edilen bulgular oldukça umut verici olmasına rağmen, laktik asit bakterilerinin hangi mekanizmayla kolon kanserini inhibe ettiğine dair kesin kanıtlar henüz belirlenmemiştir. Önerilen bazı mekanizmalar şunlardır:

- Konağın immün yanıtının güçlendirilmesi,
- Potansiyel kanserojen bileşiklerin yapılarının bozulması,
- İntestinal floradaki nitel ve/veya nicel değişimler,
- Kolonda antimutajenik ve antitümörjenik bileşiklerin üretimi,
- İntestinal mikrofloradaki metabolik aktivitelerin değişimi (prekarsinojenlerin karsinojenlere dönüşümünün engellenmesi),
- Kolondaki fizyokimyasal koşulların değişimi (düzelmiş intestinal geçirgenlik, toksin emiliminin önlenmesi ya da gecikmesi, güçlendirilmiş intestinal bariyer mekanizmalar),
- Konak fizyolojisi üzerindeki etkileri (Rafter, 2002).

2. 3. 9. Diğer etkiler

Kolesterol, hayvanlar alemindeki tüm canlıların hücre membranında bulunan, vücutta kortikosteroidler, seks hormonları, safra asitleri ve D vitamini gibi diğer steroidlerin ön bileşiğini oluşturan ve metabolizmada

önemli rol oynayan organik bir maddedir. Kan kolesterollerinin yüksek düzeyleri, kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli bir risk faktörüdür. Laktik kültürlerin, özellikle *Lb. acidophilus* içeren süt ürünlerinin serum kolesterol düzeyini düşürücü ve fekal laktobasil sayısını artırıcı etkileri olduğu belirlenmiştir (Rolfe, 2000). Probiyotik bakterilerin serum kolesterolünü düşürücü etkilerini açıklamaya yönelik değişik görüşler bulunmaktadır. En çok kabul gören görüş; probiyotiklerin safra tuzlarını serbest asitlere parçalayarak intestinal sistemden hızlı bir şekilde uzaklaştırdığını ileri sürmektedir. Serbest safra tuzları vücuttan atıldığı için, kolesterolden yeni safra asitlerinin sentezi, vücuttaki toplam kolesterol konsantrasyonunu düşürebilmektedir (De Boever v.d., 2000). Bir başka görüşe göre ise, probiyotik laktik asit bakterileri asit üretimi sonucu pH'yı düşürerek, dekonjuge safra tuzları ile kolesterolün presipitasyonuna neden olmaktadır (Laurens-Hattingh ve Viljoen, 2001).

Bazı çalışmalar, *Lactobacillus* GG gibi probiyotik bakterilerin, atopik dermatit ve gıda allerjisi olan hastalarda doğal bariyer mekanizmaları uyarabildiğini ve gıda allerjisi gibi hastalıkların tedavisinde etkili bir terapi yöntemi olabileceğini göstermektedir (Laurens-Hattingh ve Viljoen, 2001).

Doğal vajinal floranın en önemli grubunu oluşturan laktobasiller; ürettikleri bakteriyosin, laktik asit ve hidrojen peroksit gibi antibakteriyel bileşiklerle, patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna engel olmaktadır. Diyetle alınan *Lb. acidophilus* gibi probiyotik ürünlerin, ürogenital *Candida albicans* enfeksiyonlarını önlediği ve/veya tekrarlanma oranını azalttığı belirlenmiştir. Bakteriyel vajinozise neden olan anaerobik patojenlerin gelişmesine, vajinada bulunan laktobasillerin azalması veya yokluğu neden olmaktadır (Wiesenfeld v.d., 2003). Probiyotiklerle vajinal mikrobiyel floranın modifikasyonunun, HIV enfeksiyonlarına karşı korunmada etkili olabileceği düşünülmektedir. Bakteriyel vajinozise karşı probiyotiklerle korunmada kritik nokta, verilen bakterilerin vajinada kolonize olabilmesidir. Çalışmalar; *Lb. rhamnosus* GR-1 ve *Lb. fermentum* RC-14'ün ağızdan veya intravajinal olarak uygulandığında, dakikalar içinde virüsü öldürebildiğini ve bir kaç hafta içinde, vajinaya herhangi bir zararlı etkisi olmadan kolonize olabildiğini göstermiştir (Cadieux v.d., 2002; Wiesenfeld v.d., 2003).

Bebek bağırsak mikroflorasının dengesi; alerji, astım, otizm ve gastrointestinal hastalıklar açısından büyük bir önem taşımaktadır (Salminen v.d., 2004). Probiyotik mikroorganizmaların tüketiminin çocuklarda diyare, solunum ve diş çürümesi enfeksiyonlarını, bebeklerde atopik dermatit ve yenidoğanlarda nekrotizan enterekolit oranını

düşürdüğü tespit edilmiştir. Sütten kesme sırasında probiyotik mikroorganizmalarla desteklenmiş bebek mamaları ile beslemenin, kompleks diyete geçmenin neden olduğu yaygın semptomların engellenmesine, akut diyare ve kabızlık oranının azalmasına neden olduğu belirlenmiştir (Dunne, 2001; Rastall v.d., 2005). Ayrıca çeşitli probiyotik ve prebiyotiklerin kalsiyum emilimini artırma özelliği ve çocukların kemik yoğunluk seviyelerini iyileştirme etkisi klinik deneylerle gösterilmiştir (Griffin v.d., 2002).

Yaşlanma ile bağlantılı olarak bağırsak mikrobiyel florasının kompozisyonu değişmektedir. Genellikle, 55-60 yaşlarından sonra bifidobakteri popülasyonunun diyetteki veya hormonlardaki değişikliklerle, yaşam tarzındaki etkilerle ve/veya immünolojik, fizyolojik nedenlerle belirgin bir şekilde azaldığı kabul edilmektedir. Mikrofloradaki değişimler bireyleri gastrointestinal problemlere veya bağırsaktaki bakterilerin neden olduğu hastalıklara (örneğin kanser, arthirik veya allerjik hastalıklar) karşı daha duyarlı hale getirmektedir. Bu yüksek risk grubundaki bireylere, özellikle entero ve ürogenital patojenlere karşı korumada fonksiyonel gıda uygulamalarının yapılabileceği düşünülmektedir (Rastall v.d., 2005).

Yaygın olarak kullanılan probiyotik bakteriler ve klinik olarak tanımlanmış etkileri Tablo 2'de verilmiştir (Sanders ve Veld, 1999).

3. SONUÇ

Probiyotiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin detaylı bir şekilde anlaşılması, gıdalarda kullanımını yaygınlaştırmaktadır. Probiyotik suşların kullanımında kritik nokta genotipik ve fenotipik yöntemlerle fonksiyonel tanımlanmasıdır. Ancak bu aşamadan sonra gıdalarda güvenli kullanımlarına karar verilebilir. Epitel dokulara tutunma özellikleri, antimikrobiyel direnç karakteristikleri, gastrointestinal sistemde kalıcılık ve uzun süreli kolonizasyon probiyotik suşların seçiminde kritik kontrol basamaklarıdır. Tüm bu seçim aşamalarından sonra sağlık üzerindeki olumlu etkileri plasebo kontrollü klinik denemelerle tespit edilmelidir. Çok uzun süredir özellikle endüstriyel fermente gıda üretiminin gerçekleştirildiği batılı ülkelerde tanımlı starter kültür suşlarının kullanımı, farklı laktik asit bakterilerinin gastrointestinal sistem ya da gıdalardan izolasyonunu kısıtlayan ana unsurdur. Ülkemiz gibi geleneksel gıda üretiminin halen yaygın olduğu bölgelerde ise probiyotik potansiyeline sahip doğal suşların bulunma olasılığı çok yüksektir. Gıda ve sağlık alanında giderek artan bir önem kazanan probiyotik suşların tanımlanma çalışmaları bu anlamda ülkemiz için büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmaların değişik bölgeleri içeren bir plan içerisinde koordinasyonu ile kısa sürede olumlu sonuçlar almak mümkündür.

Tablo 2. Yaygın Olarak Kullanılan Probiyotik Bakteriler ve Klinik Çalışmalarla Belirlenen Etkileri (Sanders ve Veld, 1999).

Suş	Klinik Çalışmalarla Belirlenen Etkiler
<i>Lactobacillus johnsonii</i> LA1	İnsan intestinal hücrelerine tutunma, intestinal floranın düzenlenmesi, immün modülasyon, <i>H. pylori</i> tedavisinde yardımcı ajan
<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFB 1748	Fekal enzim aktivitesinin azaltılması, radyoterapi nedenli diyarenin önlenmesi, kabızlığın iyileştirilmesi
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG (ATCC 53013)	Rotavirüs diyare riskinin azaltılması ve tedavisi, antibiyotik nedenli diyarelere karşı koruma, bebeklerdeki atopik ekzamanın azaltılması, atopik hastalıkların önlenmesi, sistik fibrozis semptomlarının azaltılması, bifidobakteri florasının desteklenmesi, <i>Streptococcus mutans</i> aktivitesinin azaltılması
<i>Str. thermophilus</i> , <i>Lactobacillus bulgaricus</i>	Laktoz intoleransı semptomlarında suşa bağlı iyileştirme
<i>Lactobacillus acidophilus</i> La-5	İntestinal floranın düzenlenmesi, seyahat diyarelerine karşı koruma, immün modülasyon
<i>Bifidobacterium lactis</i> Bb-12	Rotavirüs diyarelerini de içeren viral diyarelerin tedavisi
<i>Lactobacillus gasseri</i> (ADH)	Fekal enzim aktivitesinin azaltılması
<i>Lactobacillus reuteri</i>	İntestinal sisteme kolonizasyon, rotavirüs diyarelerinin tedavisi, intestinal floranın düzenlenmesi
<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	İmmün modülasyon, intestinal floranın düzenlenmesi
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> DR 10	İmmün modülasyon, intestinal floranın düzenlenmesi, mukozaya tutunma
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019	İmmün modülasyon, intestinal floranın düzenlenmesi
Probiyotik kombinasyon (VSL 3)	İnflamatöz bağırsak hastalıklarında ve rahatsız bağırsak sendromunda pozitif etki, poşitsin önlenmesi, radyoterapi nedenli diyaların önlenmesi ve tedavisi
<i>Escherichia coli</i> NISSLE	İnflamatöz bağırsak hastalıklarında pozitif etki
Probiyotik karşıım VSL 3 (<i>Lb. bulgaricus</i> , <i>Lb. plantarum</i> , <i>Str. thermophilus</i> , <i>Bf. longum</i> , <i>Bf. infantis</i> ve <i>Bf. breve</i>)	Yetişkinlerdeki rahatsız bağırsak sendromu hastalıklarında pozitif etki
<i>S. boulardii</i>	Antibiyotik nedenli diyarelerin önlenmesi, <i>C. difficile</i> kolitlerinin tedavisi, antibiyotik nedenli diyarelerin tedavisi
<i>Lactobacillus casei</i> Shirota	İntestinal düzensizliklerin önlenmesi, intestinal bakterilerin düzenlenmesi, fekal enzim aktivitesinin azaltılması, mesane kanserinin tekrarlanmasının engellenmesi, mesane kanseri riskinin azaltılması

KAYNAKLAR

- Anonymous, 2001. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria 2001. FAO/WHO, 34 p., Argentina.
- Armuzzi, A., Cremonini, F. and Bartolozzi, F. 2001. The effect of oral administration of *Lactobacillus* GG on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (15), 163-167.
- Ayebo, A.D., Angelo, I.A. and Shahani, K.M. 1980. Effect of ingesting *Lactobacillus acidophilus* milk upon fecal flora and enzyme activity in humans. *Milch Wissenschaft.* (35), 730-733.
- Billoo, A.G., Memon, M.A., Khaskheli, S.A., Murtaza, G., Iqbal, K., Shekhani, M.S. and Siddiqi, A.Q. 2006. Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World Journal of Gastroenterology.* (12), 4557-4560.
- Boot, H.J., Kolen, C.P.A.M. and Pouwels, P.H. 1996b Interchange of the active and silent S-protein genes of *Lactobacillus acidophilus* by inversion of the chromosomal *slp* segment. *Mol. Microbiol.* (21), 799-809.
- Boot, H.J., Kolen, C.P.A.M., Andreadaki, F.J. and Pouwels, P. H. 1996a. The *Lactobacillus acidophilus* gene expression site comprises two consensus promoter sequence one of which directs transcription of stable mRNA. *J. Bacteriol.* 178: 5388-5394.
- Brady, L.J., Gallaher, D.D. and Busta, F.F. 2000. The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer. *Journal of Nutrition.* (130), 10-414.
- Cadieux, P., Burton, J., Kang, C.Y., Gardiner, G., Braunstein, I., Bruce, A.W. and Reid, G. 2002. *Lactobacillus* strains and vaginal ecology. *J. Am. Med. Assoc.* (287), 1940-1941.
- Canducci, F., Armuzzi, A. and Cremonini, F. 2000. A lyophilized and inactivated culture of *Lactobacillus acidophilus* increases *Helicobacter pylori* eradication rates. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 14: 1625.
- Cats, A., Kuipers, E.J., Bosschaert, M.A., Pot, R.G., Vandenbroucke-Grauls, C.M. and Kusters, J.G. 2003. Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei* containing milk drink in *Helicobacter pylori* colonized subjects. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (17), 429-435.
- Ciarlet, M. and Estes, M.K. 2001. Interactions between rotavirus and gastrointestinal cells. *Curr. Opin. Microbiol.* (4), 435-441.
- Cremonini, F., Di Caro, S. and Covino, M. 2002. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am. J. Gastroenterol.* (97), 2744.
- De Boever, P., Wouters, R., Verschaeve, L., Berckmans, P., Schoeters, G. and Verstraete, W. 2000. Protective effect of the bile salt hydrolase-active *Lactobacillus reuteri* against bile salt cytotoxicity. *App. Microbiol. Biotechnol.* (53), 709-714.
- Delia, P., Sansotta, G. and Donato, V. 2002. Prevention of radiation-induced diarrhea with the use of VSL 3, a new high-potency probiotic preparation. *Am. J. Gastroenterol.* (97), 2150.
- Dunne, C. 2001. Adaptation of bacteria to the intestinal niche: probiotics and gut disorder. *Inflamm. Bowel Dis.* (7), 136-145.
- Ewaschuk, J. B. and Dieleman, L. A. 2006. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology.* (12), 5941-5950.
- Floch, M.H., Binder, H.J., Filburn, B. and Gershengoren, W. 1972. The effect of bile acids on intestinal microflora. *Am. J. Clin. Nutr.* (25), 1418-1426.
- Freitas, M., Tavan, E., Thoreux, K., Cayuela, C., Sapin, C. and Trugnan, G. 2003. *Lactobacillus casei* DN-114001 and *Bacterioides thetaiotaomicron* VPI-5482 inhibit rotavirus infection by modulating apical glycosylation pattern of cultured human intestinal HT29-MTX cells. *Gastroenterol* 124 (Suppl 1): A 475-476.
- Gibson, G.R. 1998. Dietary modulation of the human gut microflora using probiotics. *British Journal of Nutrition.* 80: S209-S212.
- Gionchetti, P., Amadi, C., Rizzello, F., Venturi, A., Poggioli, G. and Campieri, M. 2003. Probiotics for the treatment of postoperative complications following intestinal surgery. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* (17), 821-831.
- Granato, D., Perotti, F., Masserey, L. and Rouvet, M. 1999. The genome sequence of the probiotic intestinal bacterium *Lactobacillus johnsonii* NCC533. *Appl. Environ. Microbiol.* (65), 1071-1077.
- Griffin, I.J., Davila, P.M. and Abrams, S.A. 2002. Non-digestible oligosaccharides and calcium absorption in girls with adequate calcium intakes. *Brit. J. Nutr.* 87 (Suppl. (2), 187-191.
- Guandalini, S., Pensabene, L., Zikri, M. A., Dias, J. A., Casali, L. G., Hoekstra, H., Kolacek, S., Massar, K., Meceticurk, D., Papadopoulou, a., de Sousa, J. S., Sandhu, B., Szajewska, H. and Weizman, Z. 2000. *Lactobacillus* GG administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhoeas: a multicenter European trial. *Gastroenterol Nutr.* (30), 54-61.
- Guarner, F. and Schaafsma, G. J. 1998. Probiotics. *Int. J. Food Microbiol.* (39), 237-238.
- Halpern, G.M., Prindiville, T., Blankenburg, M., Hsia, T. and Gerhwin, M.E. 1996. Treatment of irritable bowel syndrome with Lacteol Fort: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Am. J. Gastroenterol.* (91), 1579-1585.

- Heyman, M. and Menard, S. 2002. Probiotic microorganisms how they affect intestinal patophysiology. *Cell Mol. Life Sci.* (59), 1151.
- Hill, M.J. and Draser, B.S. 1968. Degradation of bile salts by human intestinal bacteria. *Gut* (9), 22-27.
- Hoffman, A.F., Molino, G., Milanese, M. and Belforte, G. 1983. Description and stimulation of a physiological pharmacokinetic model for the metabolism and enterohepatic circulation of bile acids in man. *J. Clin. Invest.* (71), 1003-1022.
- Hylemon, P.B. and Glass, T.L. 1983. Biotransformation of bile acids and cholesterol by the intestinal microflora. In: Hentes D. J. (Ed) *Human Intestinal Miceoflora in Health and Disease* pp. 189-213. Academic Press, New York.
- Ishikawa, H., Akedo, I., Umesaki, Y., Tanaka, R., Imaoka, A. and Otani, T. 2003. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacterial fermented milk on ulcerative colitis. *J. Am. Coll. Nutr.* (22), 56-63.
- Kabir, A. M., Aiba, Y. and Takagi, A. 1997. Prevention of *H. pylori* infection by lactobacilli in a gonotobiotic murine model. *Gut* (41), 49-55.
- Kim, H. S., Park, H., Cho, I. Y., Paik, H. D. and Park, E. 2006. Dietary supplementation of probiotic *Bacillus polyfermenticus*, Bispan strain, modulates natiral killer cell and Tcell subset populations and immunoglobulin g levels in human subjects. *Journal of Medicinal Food* (9), 321-327.
- Kollaritsch, H. Holst, H., Grobara, P. and Wiedermann, G. 1993. Prevention of traveler's diarrhea with *Saccharomyces boulardii*. Results of a placebo controlled double-blind study. *Fortschr. Med.* (111), 152-162.
- Kuisma, J., Mentula, S., Jarvinen, H., Kahri, A., Saxelin, M. and Farkkila, M. 2003. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on iéal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (17), 509-515.
- Laurens-Hattinh, A. and Viljoen, B.C. 2001. Yogurt as probiotic carrier food. *Int. Dairy J.* (11), 1-17.
- Lee, Y.K. and Salminen, S. 1995. The coming age of prebiotics. *Trends Food Sci. Technol.* (6), 241-245.
- Lewis, R. and Gorbach, S. 1972. Modification of bile acids by intestinal bacteria. *Arch. Intern. Med.* (130), 545-549.
- Malfetheriner, P., Megraud, F. and O'Morain, C. 2002. Current concepts in management of *Helicobacter pylori* infection the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment. Pharmacol. Ther.* (16), 167-172.
- Maragkoudakis, P.A., Zoumpopoulou, G., Miaris, C. Kalantzopoulos, G., Pot, B. and Tsakalidou, E. 2006. Probiotic potential of *Lactobacillus* strains isolated from dairy products. *Int. Dairy J.* (16), 189-199.
- Mertz, H.R. 2003. Irritable bowel syndrome. *N. Engl. J. Med.* (349), 2136-2146.
- Mimura, T., Rizzello, F. and Helwig, U. 2004. Once daily high dose probiotic therapy (VSL 3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* (53), 108-114.
- Noble, S., Rawlinson, F. and Byrne, A. 2002. Acquired Lactose Intolerance: A Seldom Considered Cause of Diarrhea in the Palliative Care Setting. *J. Pain Sympt. Manag.* (23), 449-508.
- Oberhelman, R.A., Gilman, R.H. and Sheen, P. 1999. A placebo-controlled trial of *Lactobacillus* GG to prevent diarrhea in under nourished Peruvian children. *J. Pediatr.* (134), 15-20.
- Oksanen, P.J., Salminen, S. and Saxelin, M. 1990. Prevention of travellers diarrhea by *Lactobacillus* GG. *Ann. Med.* (22), 53-60.
- Ouwehand, A.C., Kirjavainen, P.V., Shortt, C. and Salminen, S. 1999. Probiotics: mechanisms and established effects. *Int. Dairy J.* (9), 43-52.
- Rafter, J. 2002. Lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective. *Brit. J. Nutr* 88 (Suppl. 1): 89.
- Rastall, R., Gibson, G.R., Gill, H.S., Guarner, F., Klaenhammer, T.R., Pot, B., Reid, G., Rowland, I.R. and Sanders, M.E. 2005. Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health: An overview of enabling science and potential applications. *FEMS Microbiology Ecology.* (52), 145-152.
- Rolfe, R.D. 2000. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J. Nutr.* (Supplement). (130), 396-402.
- Rosenfeldt, V., Michaelsen, K.F. and Jakobsen, M. 2002. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in young children hospitalized with acute diarrhea. *Pediatr. Infect. Dis.* (21), 411.
- Ross, S., Aleljang, P., Robert, N., Lee, B., Wadstrom, T., Lindberg, M. and Jonsson, H. 1996. A collagen binding protein from *Lactobacillus reuteri* is part of an ABC transporter system. *FEMS Microbiol. Letts.* (144), 33-38.
- Salminen, S. Deighton, M.A., Benno, Y. and Gorbach, S.L. 1998. Lactic acid bacteria in health and disease. In: Salminen S., von Wright, A. eds. *Lactic acid bacteria: microbiology and functional aspects*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc. pp. 211-254.
- Salminen, S., Gibson, G.R., McCartney, A.L. and Isolauri, E. 2004. Influence of mode of delivery on gut microbiota composition in seven year old children. *Gut* (53), 1388-1389.
- Sanders, M.E. and Veld, J.H. 1999. Bringing a probiotic-containing functional food to the market: microbiological, product, regulatory and labelling issues. *Antonie van Leeenhoek.* (76), 293-315.
- Sheu, B.S., Wu, J.J. and Lo, C.Y. 2002. Impact of supplement with *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* containing yogurt

- on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. Aliment. Pharmacol. Ther. (16), 1669-1675.
- Shimada, K., Bricknell, K.S. and Finegold, S.M. 1969. Deconjugation of bile acids by intestinal bacteria: a review of literature and additional studies. J. Infect. Dis. (119), 73-81.
- Sullivan, A. and Nord, C.E. 2005. Probiotics and gastrointestinal diseases. J. of Int. Medicine (257), 78-92.
- Sullivan, A. and Nord, C.E. 2005. Probiotics and gastrointestinal diseases. J. of Int. Medicine (257), 78-92.
- Szajewska, H., Kotowska, M., Mrukowicz, J.Z., Armanska, M. and Mikolajczyk, W. 2001. Efficacy of *Lactobacillus* GG in prevention of nosocomial diarrhea in infants. J. Pediatr. (138), 361-372.
- Tahri, K., Grill, J.P. and Schneider, F. 1996. Bifidobacteria strain behavior toward cholesterol: Coprecipitation with salts and assimilation. Curr. Microbiol. (33), 187-193.
- Turner, M.S., Timms, P., Hafner, L.M. and Giffard, P.M. 1997. Identification and characterization of a basic cell-surface located protein from *Lactobacillus fermentum* BR11. J. Bacteriol. (197), 3310-3316.
- Vaughan, E.E. and Mollet, B. 1999. Probiotics in the new millennium. Nahrung (43), 148-153.
- Wiesenfeld, H.C., Hillier, S.L., Krohn, M.A., Landers, D.V. and Swet, R.L. 2003. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. Clin. Infect. Dis. (36), 663-668.
- Zubillaga, M., Weill, R., Postaire, E., Goldman, C., Caro, R. and Boccio, J. 2001. Effects of probiotics and functional foods and their use in different diseases. Nutr. Res. (21), 569-578.