





## PROBİYOTİK MİKROORGANİZMALARIN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİSİ

## EFFECT OF PROBIOTIC MICROORGANISMS ON HEALTH

İlknur Aydın<sup>1</sup> , Zehra Gülsünoğlu Konuşkan<sup>1\*</sup> <sup>1</sup>İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

## ÖZ

Probiyotik vücuda yeterli olarak alındığı durumda sağlığı iyileştirici ve koruyucu etki sağlayan canlı mikroorganizmalardır. Probiyotik mikroorganizmalar bağırsak mukozasında kolonize olup yapışmalı, pH, safra tuzu, antibiyotik ve asidik enzimlere karşı dirençli olmalı ve patojenik bakterilerin bağırsakta üremesini engellemelidir. Probiyotiklerin gıdalar ile birlikte alınması insan sağlığının korunmasında önemli bir rol oynamaktadır. İyi dengelenmiş bir bağırsak mikroflorası homeostazı korumak için önemlidir. Probiyotik besinler, sağlıklı bir mikroflora oluşmasına yardımcı olarak bağırsakta dengeyi sağlamaktadır. Disbiyozda yararlı etkiler gösteren probiyotik gıdalar, kronik inflamasyonu engelleyerek hastalıklara karşı koruyucu etkiler sağlamaktadır. Ayrıca, antiobezite, antikanser, antidiyabetik etki, laktöz intoleransı, gastrointestinal sistem bozuklukları ve immün sistem üzerinde olumlu etkileri vardır. Bu derleme, probiyotik mikroorganizmaların yararlı etkilerinin ve özelliklerinin yanı sıra probiyotik gıda tüketimine genel bir bakış sağlamayı amaçlamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Probiyotik, Bağırsak Mikroflorası, Homeostaz

## GİRİŞ

Probiyotik, gereksinim duyulan ölçüde verildiği takdirde konakçı üzerinde faydalı etkiye sahip olan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanır. Probiyotik terimi Yunanca “pro” ve “bios” kelimelerinden türetilen ve ‘yaşam için’ anlamına gelen bir ifadedir. Probiyotik kavramı ilk olarak bilim camiasına Nobel ödüllü Elie Metchnikoff tarafından 1907 yılında tanıtılmıştır. Probiyotikler, bağırsaktaki mikrobiyal popülasyonları modüle ederek bağırsak mikrobiyotasında dengeyi sağlamaktadır. Araştırmacılar bağırsak florasının yararlı bakterilerin zararlı mikroorganizmaların yerini almasıyla değiştirilebileceğini öne sürerek probiyotik kavramının ortaya çıkmasına sebep olmuşlardır [1].

Probiyotik mikroorganizmalar, fark edilmeden önce bira, ekmek, şarap, kefir, kıymız, peynir gibi fermente ürünler beslenme ve tedavi amaçlı çok sık kullanılmaktaydı [2]. Probiyotik ürünler, tek bir mikroorganizma veya birkaç türün karışımını içerebilir. *Lactobacillus* türleri; (*L. delbrueckii*, *L. brevis*, *L. acidophilus*, *L. reuteri*, *L. curvatus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*, *L. johnsonii*, *L. rhamnosus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. gasseri*); *Bifidobacterium* cinsine ait mikroorganizmalar (*B. thermophilum*, *B. longum*, *B. adolescentis*, *B. lactis*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. bifidum*); *Streptococcus* cinsine ait mikroorganizmalardan (*S. lactis*, *S. thermophilus*, *S. intermedius*); *Bacillus* cinsine ait mikroorganizmalar (*Bacillus cereus*, *B. Subtilis*, *Bacillus pumilus*, *Bacillus lentus*); *Propionibacterium* türleri; (*Propionibacterium shermanii*, *Propionibacterium freudenreichii*); *Leuconostoc* türleri;

## ABSTRACT

Probiotics are living microorganisms that provide health-improving and protective effects when taken into the body adequately. Probiotic microorganisms colonize the intestinal mucosa and must be resistant to adhesion, pH, bile salt, antibiotics and acidic enzymes and prevent the growth of pathogenic bacteria in the intestine. Taking probiotics with food plays an important role in protecting human health. A well-balanced intestinal microflora is important to maintain homeostasis. Probiotic foods help to form a healthy microflora and provide balance in the intestine. Probiotic foods which have beneficial effects in dysbiosis, prevent chronic inflammation and provide protective effects against diseases. In addition, it has positive effects on general health factors such as antiobesity, anticancer, antidiabetic effect, lactose intolerance, gastrointestinal system disorders and immune system. This review aims to provide an overview of the beneficial effects and properties of probiotic microorganisms, as well as probiotic food consumption.

**Keywords:** Probiotic, Intestinal Microflora, Homeostasis

(*Leuconostoc mesenteroides ssp. mesenteroides*); *Pediococcus* türleri, (*Pediococcus cerevisiae*, *Pediococcus acidilactici*); küflere ait mikroorganizmalar (*Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae*); mayalara ait mikroorganizmalar (*Saccharomyces boulardii*, *S. cerevisiae* ve *S. bayanus*) probiyotik üretiminde kullanılan mikroorganizmalar olarak bilinmektedir [1]. *Bifidobacterium* cinsi çeşitli gram pozitif, hareketli olmayan, anaerobik bakterileri içerir. İnsanlar da dahil olmak üzere memelilerin gastrointestinal sisteminde bulunan endosimbiyotik bakterilerdir. *Bifidobacterium* cinsinin suşları, safra tuzlarına karşı çeşitli direnç mekanizmalarıyla bilindiklerinden probiyotik bakteri olarak da sıklıkla kullanılmaktadır. *Lactobacillus* türleri, asit ve safraya yüksek tolerans, bağırsak yüzeylerine yapışma yeteneği, düşük pH'a dayanma, mide suyu, potansiyel olarak patojenik türleri inhibe etme (antimikrobiyal aktivite), antibiyotiklere direnç gösterme özellikleri gösterirler [3]. Bazı Gram negatif bakteriler de probiyotik olarak kullanılmaktadır. Bu grubun en iyi örneği, Almanya'da uzun yıllardır kronik kabızlık ve kolit tedavisinde kullanılan “Mutaflor” olarak da bilinen *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN)’ dir [4].

Güvenilir bir probiyotik üründe patojenite ve enfektivitenin olmaması önemlidir. Toksik etki göstermeyen doz esas alınırken probiyotiklerin aynı zamanda invazyon ve translokasyona neden olan zararlı bileşikler üretmemeleri gerekir. Antibiyotik etkisine, safra asit ve tuzlarına, pH değerinin düşük olmasına karşı dayanma gücü göstermelidir [5]. Probiyotik mikroorganizmalar yapışma, çoğalma ve bağırsağa kolonize olma yeteneğine sahip olmalıdır.

## Makale Bilgisi/Article Info

**Gönderim tarihi/Submitted:** 08.04.2022, **Revizyon isteği/Revision requested:** 11.04.2022, **Son düzenleme tarihi/Last revision received:** 20.04.2022, **Kabul/Accepted:** 21.04.2022

**\*Sorumlu yazar/ Corresponding author:** İstanbul Aydın Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, 34295, Küçükçekmece, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Email: zehragulsunoglu@aydin.edu.tr, <sup>1</sup>Email: ilknuraydin1@stu.aydin.edu.tr

Gıda üretim sırasında ve depolanma sonrasında canlılığını yitirmemelidir [6]. Bağırsağa uygun dozda canlı bakteri sağlamak için gıda yeterli sayıda canlı mikroorganizma içermelidir. Gıda ürünün raf ömrü boyunca bir porsiyonda beyan edilen seviyeyi sunması için gıda ürünündeki probiyotik suşların stabilitesinin yüksek olması gerekmektedir [7].

Probiyotiklerin sağlık üzerine olumlu etki gösterebilmesi için kullanılması gereken minimum miktarlar ve optimal uygulama süresi hakkındaki belirsizlikler güncelliğini korumaktadır.

Ülkeler arasında probiyotik gıdada bulunması gereken minimum suş miktarları değişkenlik göstermektedir. Japonya'da bir ürünün probiyotik gıda olarak kabul edilebilmesi için  $\geq 1 \times 10^7$  canlı *Bifidobacterium*/g içermesi gerekir. Dünya çapında çeşitli kuruluşlar, Uluslararası Süt Ürünleri Federasyonu tarafından önerilen satış anında fermente süt ürünlerinde minimum  $10^7$  kob/mL *L. acidophilus* ve  $10^6$  kob/g *Bifidobacterium* içeren bir standardı benimsemiştir. Öte yandan Kanada'da, belirtilen yiyecek boyutundaki bir porsiyonda probiyotik suşun miktarı uygun probiyotik bakterilerden birini minimum  $1 \times 10^9$  kob/mL seviyesinde içermelidir.

Klinik bir etki elde etmek için gereken probiyotik konsantrasyonu, ince bağırsakta  $10^6$  kob/mL ve kolonda  $10^8$  kob/g olmalıdır [7].

Probiyotik içeren en yaygın gıda maddeleri, yoğurtlar ve fermente sıvılar dahil olmak üzere süt bazlıdır. Çedar peyniri dahil diğer süt bazlı gıdalar ve çikolatanın da canlı probiyotik bakterileri içerebildiği görülmüştür. Süt bazlı probiyotik gıdalara diğer alternatifler ise tahıl, et ve soya bazlı ürünlerdir. Arpa ve maltın tek ve karışık unlarından hazırlanmış tahıl bazlı probiyotik içecekler  $>7.9$  kob/mL *Lactiplantibacillus plantarum* ve *L. acidophilus* içermektedir [8].

Fermente süt, fermente ev yoğurdu, kefir, fermente çedar peyniri, fermente bitter çikolata, turşu, probiyotik meyve suları, probiyotik ilave edilmiş mısır gevrekleri tüketilen probiyotik besinler arasında yer almaktadır [9]. Probiyotikler genellikle yoğurt, kefir, kıymız peyniri gibi fermente süt ürünleri ve soya yoğurdu, yosa, oğ, meyve, sebzelerden oluşan turşu, kimchi ve malt içecekleri fermente gıdaların bir parçası olarak tüketilmektedir [10].

## PROBİYOTİK MİKROORGANİZMALARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Probiyotik mikroorganizmalar, bağırsaklarda bulunan bağlantı proteinlerini aktive ederek bağırsak bariyerinde savunma sağlar. Bağırsak mukozasına tutunur. Bu sayede glikoprotein karışım olan müsin, patojen bakterilerin yapışmasını ve kolonizasyonu engeller. Bir başka mekanizma olarak epitelyal ve dendritik hücreler ve monositler/makrofajlar ve lenfositlerle etkileşime girme yeteneğine sahiptir. Konak hücrelerde sinyali artırarak inflamatuvar yanıtı azaltır ve bağışıklık tepkisini değiştirir, böylece antimikrobiyal maddelerin üretimini sağlar [11]. Probiyotik mikroorganizmalar bağırsağa ulaştığı zaman liposakkaritlerden oluşan bir biyofilm tabakası oluşturur. Yanı sıra olgun T hücreleri, müsin, immunoglobulin A ve bakteriyosinler üretir. Bu sayede konak, istilacı patojenlere karşı korunur. Diğer taraftan kısa zincirli yağ asitleri (bütiyat, asetat ve propiyonat) ve organik asitler (laktik asit ve asetik asit) üreterek bağırsak ortamında pH'nı düşürülmesine yardımcı olur. Bu durum patojenik bakterilerin inhibe edilmesini sağlar [12].

Probiyotik mikroorganizmaların NF- $\kappa$ B yolunu antagonize etmek için peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör alfa sinyal yolunu yukarı regüle ederken dendrit hücrelerinin olgunlaşmasını indüklemeye mekanizması vardır. Sonucunda Toll-benzeri reseptörlerin sinyal yolunun aşağı regüle olması bağırsak bariyerine fayda sağlar.

Kemokinlerin üretimini indükleyerek, bağırsak mukozasında doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin (CD11b+) ve adaptif bağışıklık hücrelerinin (CD4+/CD8+) akışını azaltarak bir anti-inflamatuvar etki oluşturur [13].

## PROBİYOTİK GIDALAR VE SAĞLIĞA YARARLARI

Probiyotik mikroorganizmaların sağlığını korunmasını ve yaşam kalitesinin artmasını sağlayan, sağlığı pekiştiren yararlı etkileri mevcuttur. Bu yararlı etkiler: seyahat ve virüslerin neden olduğu ishalin önlemek, antibiyotik kullanımının neden olduğu diyarenin tedavisine yardımcı olmak, laktaz üretimini sağlayarak laktoz intoleransı semptomlarını hafifletmek, inflamatuvar bağırsak hastalıklarında bağırsağın iyileşmesine yardımcı olmak, kabızlığı engellemek olarak belirtilip bu konuda yapılmış pek çok çalışma ile kanıtlanmıştır [14]. Rotavirüs kaynaklı ishal 201 çocukta yapılan meta-analizde, plaseboya kıyasla *Lactobacillus rhamnosus* GG ile tedavi edilenlerde ishalde anlamlı bir azalma bildirilmiştir [15]. Başka bir çalışmada, *Bifidobacterium longum* BB536 ve *Lactobacillus rhamnosus* HN001 laktoz intoleransı semptomlarında azalma sağlamıştır [16]. Diğer olası sağlık yararları içinse daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu etkilere örnek olarak: kolesterolü ve tansiyonu düşürmesi, peptik ülserlerin yaygın bir nedeni olan *Helicobacter pylori*'yi tedavi etmesi, iritabl bağırsak sendromunun semptomlarını hafifletmesi, patojenik enfeksiyon riskini azaltması, bazı kanserlerin riskini azaltması, gıda alerjilerini önlemesi, besin biyoyararlanımını arttırması, diş çürüğü insidansını azaltması, *Clostridium botulinum* sporlarının mide-bağırsak yolunda potansiyel aşırı büyümesi ile ilişkili toksin üretiminin ve ani bebek ölümü sendromunun önlenmesi ve peptik ülser hastalığının önlenmesi veya tedavisine yardımcı olması noktasında daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır [14].

## PROBİYOTİKLERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ

### Probiyotiklerin Kanser ile İlişkisi

Probiyotiklerin kolonda kanserojen madde oluşumunu ve kimyasal olarak indüklenen tümörleri azaltabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Probiyotikler bu etkilerini bağırsak mikrobiyotasını düzenleme yoluyla göstermektedir. Ayrıca probiyotikler, apoptotik yolları indükleyerek kanserli hücrelerin büyümesini engeller. Ayrıca siklin ekspresyonundaki bir değişiklik ile işaretlenebilen farklılaşmalarını ve çoğalmalarını kısıtlamak için hücre döngüsü büyüme fazlarını da kontrol ederler. *Propionibacterium acidipropionici* ve *Propionibacterium freudenreichii*'nin, propiyonat ve asetat gibi, insan kolon kanseri hücre hattı HT-29'da hücresel apoptozu indükleyen kısa zincirli yağ asitlerini ürettiği gözlemlenmiştir [17]. Probiyotiklerin oral yoldan verilmesi, mutajen ve kanserojen üretiminde rol oynayan mikrobiyotanın büyümesini baskılayarak *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* gibi probiyotik bakteri konsantrasyonlarını artırarak bağırsak mikroflorasını normalleştirir. Bunun yanı sıra DNA'nın oksidatif hasardan korunmasına sebep olan lokal ve sistemik immün ve anti inflamatuvar aktivitelerini geliştirir. Yapılan bir çalışmada wistar tipi sıçanlara verilen klorofil ile zenginleştirilmiş probiyotik içeceğin (*Lactobacillus rhamnosus* GG ile fermente edilmiş süt) serbest radikallere karşı olan antioksidasyon enzimlerinde artışla beraber karaciğer kanserine karşı koruyucu etki gösterdiği rapor edilmiştir [18]. Başka bir çalışmada ise *L. plantarum*, *L. acidophilus* ve *B. longum*'un 16 gün boyunca yüksek dozda düzenli olarak tüketilmesi, kolorektomi geçiren kolorektal kanserli bireylerde mikrobiyal zenginliği arttırmıştır [19].

### Probiyotiklerin Diyabet ile İlişkisi

Probiyotiklerin diyabet hastalarında bozulmuş metabolizmayı normalleştirmede fayda sağladığı gösterilmiştir. Probiyotiklerin diyabetteki etkinliği, klinik öncesi çalışmalarda ve insan denemelerinde açlık glukozunu ve insülin seviyelerini düşürme yetenekleriyle kanıtlanmıştır [20]. Probiyotik destekli diyet, yüksek fruktoz ile indüklenen diyabetik sıçanlarda glikoz intoleransı, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve oksidatif stresin başlamasını önemli ölçüde geciktirmesi ile diyabet ve komplikasyon riskinde azalma gerçekleşmiştir [21]. Ostadrahimi ve ark. yapmış olduğu randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik bir çalışmada, yaşları 35 ile 65

arasında değişen 60 diyabetik hasta üzerinde 8 hafta süreyle probiyotik desteği sağlanmıştır [22].

Probiyotik takviyesi olarak *Lactobacillus casei*, *L. acidophilus* ve *Bifidobacteria* içeren 600 mL/gün probiyotik fermente süt verilmiş; kontrol grubuna ise 600 mL/gün konvansiyonel fermente süt verilmiştir. Probiyotik fermente süt tüketen grupta başlangıç değerlerine kıyasla hemoglobulin A1C (HbA1C) değerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır. Ayrıca HbA1C seviyesi probiyotik verilen grupta kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde azalmıştır [22]. Khalili ve ark. yapmış olduğu çalışmada ise *L. casei* 01 takviyesinin tip 2 diyabetli katılımcılarda fetuin-A ve sirtuin 1 seviyelerini düzenleyerek glisemik yanıtı iyileştirdiği gösterilmiştir [23].

### Probiyotiklerin Depresyon ile İlişkisi

Bağırsak mikrobiyotası hem bağışıklık sisteminin hem de beynin düzgün gelişimi ve işleyişi ile aktif olarak ilgilenir. Bağırsak mikrobiyotası ile sinir, bağışıklık ve endokrin sistemler arasındaki karmaşık iletişim yollarının temelini oluşturan mikrobiyota-bağırsak-beyin eksenini aracılık eder. Probiyotikle ilişkili sinyal molekülleri dört tipte sınıflandırılabilir: nörotransmitterler, bakteriyel proteinler, bütirat ve diğer biyoaktif moleküller. Bu moleküller sayesinde probiyotik mikroorganizmalar antidepresif etki gösterir. *Lactobacillus paracasei*, bütirat üreterek merkezi 5-HT sistemini ve serotonin seviyesini etkileyebilir. *Lactobacillus gasseri*, uykuyu kolaylaştırmak için parasempatik aktiviteyi artırır ve bağırsak mikrobiyotasını iyileştiren gasserisiner salgılayarak, *Bifidobacterium longum* beyindeki nöral aktiviteleri değiştiren serpinleri salgılar [24]. Probiyotik takviyesinin depresyon puanı üzerindeki etkisini inceleyen beş randomize kontrollü çalışmanın yakın tarihli meta-analizi, probiyotik takviyesinin depresyon ölçeği puanında önemli bir azalmaya neden olabileceğini göstermektedir [25]. Farelerle yapılan kontrollü bir çalışmada *B. longum* 1714 ve *Bifidobacterium breve* 1205 probiyotik suşları takviye olarak verilmiş ve stres durumunda yaşanan psikiyatrik bozukluklarda probiyotik takviyelerin pozitif sonuçlar verdiği bildirilmiştir [26]. Fareler üzerinde gerçekleştirilen bir başka çalışmada ise, *Lactobacillus reuteri*'nin antidepresan etkisi hidrojen peroksit üretimi ve süşün indoleamine-pirol-2,3-dioksijenaz üzerindeki inhibitör etkisi ile ilişkili bulunmuştur [27]. Kronik strese maruz bırakılan farelere verilen *Lactobacillus plantarum* MTCC 9510 takviyesi ile fekal kısa zincirli yağ asitleri (SCFA) seviyelerinde bir artış eşlik ettiği depresyon benzeri davranışlarda azalma gösterdikleri bulunmuştur [28]. *Faecalibacterium prausnitzii* ATCC 27766'nın stresli sıçanlara uygulanması, SCFA fekal içeriklerini artırırken davranışsal testlerle doğrulanan önleyici ve terapötik etkiler de sağlamıştır [29]. Depresyon hastası 404 kişide yapılan bir çalışmada probiyotiklerin antidepresanlara ek olarak verilmesinin depresif semptomları azaltmada etkili olduğunu göstermiştir [30]. Probiyotiklerin antidepresan özelliklerinin altında yatan mekanizmalar ve bunların antidepresanlarla etkileşimleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple probiyotiklerin depresyonun bilinen biyobelirteçleri üzerindeki etkisini aynı anda değerlendiren daha büyük denemelerin yapılmasına ihtiyaç vardır.

### Probiyotiklerin Antihipertansif Etkisi

Hipertansiyonda bağırsak disbiyozu, artan *Firmicutes/Bacteroidetes* oranı ile daha az çeşitli ve daha az zengin olan bağırsak mikrobiyomu ve asetat ve bütirat üreten bakterilerde azalma ve laktat üreten bakteri popülasyonlarında artış ile karakterize edilir. İnsan çalışmalarıyla yapılan bir meta analizde, probiyotik mikroorganizmalar ile sağlanan takviyenin kan basıncını düşürdüğü görülmektedir [31]. Ahtesh ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, *Lactobacillus casei*, *Shirota* ve *Lactococcus lactis* YIT 2027 ile fermente edilmiş süt ve GABA ile zenginleştirilmiş (1 mg/mL) probiyotik takviyelerinin, hafif hipertansif hastalarda sistolik kan basıncı değerini (17,4±4,3 mmHg) ve diastolik kan basıncı değerini (7,5±5,7 mmHg) önemli ölçüde azalttığı göstermiştir [32]. Probiyotiklerin bu antihipertansif etkisinin mekanizması ve endotel fonksiyonu üzerindeki koruyucu etkisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Probiyotik bakterilerin etkilerinin bağırsak

mikrobiyotasındaki ve metabolik yan ürünlerindeki değişikliklerden kaynaklanıp kaynaklanmadığını netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır [33].

### Probiyotiklerin Laktoz İntoleransı ile İlişkisi

Sütteki baskın karbonhidrat olan laktoz, glikoz ve galaktoz ünitelerinden oluşan bir disakkarittir. Laktozun bağırsaktan emilimi, laktaz enzimi tarafından hidrolize edilmesini gerektirir. Laktoz malabsorpsiyonu, laktaz enzim yetersizliğinden kaynaklı yüksek miktarda laktozun bağırsakta emilememesinden dolayı meydana gelir [34]. Probiyotik gıdaların diyetle yer alması ile birlikte laktoz intoleransının semptomları olan gaz, şişkinlik, karın ağrısı, ishal gibi durumlarda azalma gözlemlenebilmektedir Laktoz intoleransı olan hastalarda, probiyotik mikroorganizma sınıflarından en çok *Lactobacillus* cinsinin bağırsaklarda laktaz enziminin aktivasyonunu arttırdığı bildirilmektedir. *L. acidophilus* ise bağırsak mukozasında laktaz enzimini en çok aktive eden suştur. Yapılan bir çalışmada [35] laktoz intoleransına sahip 11 hastaya *L. acidophilus* ile fermente edilmiş süt verilmiştir. Sonrasında hastalara laktozun sindirilememesi durumunda ortaya çıkan hidrojen seviyesini saptamak için kullanılan hidrojen solunum testi uygulanmıştır. Laktoz intoleransına sahip hastalarda malabsorpsiyona bağlı olarak oluşan gaz, ağrı gibi şikayetlerde azalma görülmüştür. Laktozu sindiremeyen 44 hastaya 5x10<sup>9</sup> kob miktarında *Lactobacillus plantarum* MP 2026 suşu ve *Bifidobacterium animalis* IM 386 probiyotik bakterilerini içeren kapsüller verilmiştir. Laktozun sindirilememesinden dolayı görülen şikayetlerde hem plaseboya bağlı düşüş görülürken hem de probiyotik takviyesi ile ishal ve şişkinlik şikayetlerinde de düşüş görüldüğü raporlanmıştır [36].

### Probiyotiklerin Obezite ile İlişkisi

Obezite, bulaşıcı olmayan patolojinin "salgın" olarak kabul edilen, toplumumuzun karşı karşıya olduğu en büyük küresel sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Bağırsak mikrobiyotası, SCFA'lar ve diğer metabolitlere fermente edilen diyetdeki sindirilemeyen karbonhidratlardan kalorileri çıkararak enerji dengesini modüle eder. Obez bireylerin zayıf bireylere göre çekal ve fekal SCFA seviyeleri, daha yüksek karbonhidrat fermentasyonu ve yüksek enerji oranlarının göstergesidir. Yüksek yağlı bir diyetin neden olduğu obezite, mikrobiyota ile ilişkili enflamatuvar değişiklikleri Toll benzeri reseptör 4 (TLR4) sinyalinde ve bunun sonucunda plazma liposakkarit (LPS) seviyelerinde bir artış gerçekleştirmektedir. Probiyotiklerin anti-obezojenik etkileri mevcuttur. Green ve ark. metabolik sendromlu hastalarda yaptığı çalışmada *Bifidobacterium (infantis, breve, longum)*, *Lactobacillus (acidophilus, casei, bulgaricus, plantarum)* türlerinin probiyotik takviyesi olarak tüketimi ile yağ hücrelerinin boyutlarında küçülme ve yağ kitlesinde azalma görülmüştür [37]. Yapılan çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada, *Lactobacillus gasseri* SBT2055 içeren fermente süt ile takviye edilen obez bireylerde, iç organ yağı, deri altı yağı ve vücut ağırlığında önemli düşüşler görüldüğü rapor edilmiştir [38]. *Lactobacillus curvatus* HY7601 ve *Lactobacillus plantarum* KY1032 kombinasyonun yağ asidi oksidasyonu ile ilgili enzim aktivitelerinde ve bunların gen ekspresyonlarında azalmalar sağlamıştır [39]. *L. casei* LC-XCAL™ ile desteklenmiş yüksek yağlı bir diyetle beslenen farelerde, tek başına yüksek yağlı diyetle beslenenlere kıyasla, yağ kitlesi ağırlığında önemli ölçüde azalma göstermiştir [40].

### Probiyotiklerin Kolesterol ile İlişkisi

Probiyotiklerin hipokolesterolemik etkisi türe özgüdür ve farklı şekillerde etki göstermektedir. Probiyotik alımı ile hücrel membrana katılarak bağırsaktan kolesterolü uzaklaştırabilir. Başka bir mekanizma olarak, probiyotiklerin kolesterolü koprostanole gizleyerek dışkıyla atılmasını sağladığı ve potansiyel olarak bağırsakta kolesterol emilimini azalttığı öne sürülmüştür [41]. Yapılan bir çalışmada, günlük 300 g *L. acidophilus* 145 ve *Bifidobacterium longum* 913 probiyotik mikroorganizmalarını içeren yoğurdun tüketilmesi ile kadınlarda HDL

kolesterol düzeyi artarken, LDL/HDL kolesterol oranında düşüş sağladığı görülmüştür [42].

Yapılan başka bir çalışmada ise hiperkolesterolemi teşhisi konan hastalarda 6 hafta süre boyunca plasebo ile *L. acidophilus* ve *Bifidobacterium bifidum*'u karşılaştıran randomize, çift kör kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre hiperkolesterolemik hastalarda serum toplam kolesterol, LDL-kolesterol ve VLDL-kolesterol düzeylerinde düşüş görülmüştür. Serum trigliserid seviyeleri üzerinde ise hiçbir etkisi olmamıştır [43]. Yüksek yağlı bir diyetle beslenen vahşi tip C57BL/6J fareleri ile yapılan bir çalışmada *Lactobacillus plantarum* CUL66 ile 2 haftalık takviye, plazma toplam kolesterol seviyelerinde önemli düşüşlerle sonuçlanmıştır [44].

### Probiyotiklerin Gastrointestinal Sistem ile İlişkisi

İrritabl barsak sendromu (IBS), etiolojisi ve patogenezini net olmayan multisemptomlu bir gastrointestinal sistem (GI) hastalığıdır. IBS hastalarında GI mikroflorasında bakteriyel değişiklikler meydana gelmektedir. Probiyotikler, GI bağımsızlık sistemini modüle ederek tedaviyi desteklemektedir [45]. Probiyotikler fonksiyonel kabızlığı olan hastalarda metanojenlerin proliferasyonunu azaltarak bağırsak geçişini hızlandırmaktadır [46]. Gastroduodenal kanserlerin etiolojik nedeni olan *H. pylori*'nin enfeksiyonunda, probiyotiklerin antibiyotiklerle birlikte tüketildiğinde, immün yanıtı modüle ederek ve gastroproteksiyona yol açan rutin ilaçların olumsuz etkilerini azaltarak *H. pylori* eradikasyon oranının iyileştirilebileceğini düşündürmektedir [47]. Yapılan bir çalışmada, IBS'li hastalarda *S. cerevisiae* CNCM I-3856, farelerde indüklenmiş kolitite anti-inflamatuar aktivite göstermesi, sindirim rahatsızlığını ve karın ağrısını azaltmada etkili olması sebebiyle probiyotik bir maya olarak bildirilmektedir [48]. Yakın zamanda yayınlanan birkaç kapsamlı meta-analizin tümü, probiyotiklerin antibiyotikle ilişkili diyare insidansını önemli ölçüde azalttığını göstermektedir [49]. Kabızlık, tanıdan en az 6 ay önce başlayan ve 3 ay içinde iki veya daha fazla semptomun varlığı ile karakterize çok faktörlü bir bağırsak bozukluğudur. Roma III ve IV kriterlerine göre, düzensiz veya sert dışkı, tıkanıklık hissi ve haftada 3 kereden az sayıda bağırsak hareketi olarak tanımlanır. Yapılan bir çalışmada,  $3,6 \times 10^{11}$  kob/mL dozlarında *Lactobacillus paracasei*, *L. plantarum*, *Lactobacillus (acidophilus, delbrueckii)* *Bifidobacterium (longum, breve, infantis)* ve *Streptococcus thermophilus* içeren probiyotik takviyelerinin VSL#3 ülseratif kolitli hastalarda rektal kanamalarda azalmalar görüldüğü bildirilmiştir [50].

### Probiyotiklerin İmmün Sistem ile İlişkisi

Probiyotikler, makrofajların, doğal öldürücü (NK) hücrelerin, antijene özgü sitotoksik T-lenfositlerin aktivasyonu ve suşa özgü ve doza bağlı bir şekilde çeşitli sitokinlerin salınması ile karakterize edilen spesifik olmayan hücresel bağımsızlık tepkisini artırabilir. Fermente süt veya yoğurt yoluyla alınan probiyotikler, bağırsağın efektör bölgesindeki IgA+ hücrelerinin ve sitokin üreten hücrelerin sayısını artırarak bağırsak mukozal bağımsızlık sistemini iyileştirir. *L. casei*'nin BALB/c farelerine oral yoldan verilmesinin, CD-206 ve reseptör (TLR)-2 hücrelerinin spesifik belirteçlerinde bir artışla, doğuştan gelen bağımsızlık tepkisinin bağımsızlık hücrelerini aktive ettiği saptanmıştır [51]. Bir başka çalışmada, sağlıklı yetişkinler tarafından üç hafta boyunca *L. acidophilus* La1 veya *Bifidobacterium bifidum* ile fermente edilmiş süt tüketimi kan lökositlerinin, özellikle granülositlerin genel fagositik aktivitesini artırdığı rapor edilmiştir [52].

Çoklu patolojilerin dengesiz bir bağırsak mikroflorası (disbiyoz) ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Patoloji ve bağırsak mikroflorası arasındaki neden-sonuç ilişkisi henüz tam olarak kurulmamış olsa da spesifik probiyotiklerin tüketimi, bağırsak homeostazını yeniden kurmak ve bağırsak sağlığını geliştirmek için güçlü bir etkiye sahiptir. Bağırsak mikrobiyotasının konakçı mukozal bağımsızlık sistemi tarafından algılanması, bağırsak homeostazının korunmasında ve sistemik koruyucu tepkilerin indüklenmesinde önemli rol oynar [53]. *Lactobacillus brevis* 925 A, brevicin 925 A olarak tanımlanan bir

bakteriyosinyosin üretimi yoluyla bağırsak bağımsızlık sistemini destekler [54].

Son yıllarda probiyotiklerin viral enfeksiyonlardaki rolü araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda probiyotik gıdaların konakçı bağımsızlığını güçlendirdiği ve viral enfeksiyonları engellediği ileri sürülmektedir. Özellikle 2019 yılında ortaya çıkan ve tüm dünyayı etkileyen bir salgın olan Covid-19 (Koronavirüs Hastalığı) enfeksiyonu ile probiyotik besinlere olan ilgi artmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2021 Eylül verileri, dünya genelinde Covid-19 enfeksiyonu ile ilişkili 4.627.540 ölüm olduğunu bildirmiştir. Covid-19 enfeksiyonunda aşırı kilo/obezite proinflamatuar interlökin 6 (IL 6)'nın aşırı üretimine katkıda bulunarak doğal öldürücü hücrelerin sitotoksitesini azaltır ve sitokin fırtınası ortaya çıkar. Hastalarda bu sitokinlerin yüksek düzeylerinin hastalık seyri için bir risk faktörü oluşturduğu ve yoğun bakım ünitesinde yatış gerektirebileceği gözlenmiştir. Probiyotik bir bakteri olan *Lactobacillus paracasei* anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) içerir. Oral yoldan *L. paracasei* verilmesi, ACE2 reseptörleri ile etkileşimi ve ortaya çıkan enfeksiyonu önleme yoluyla Covid-19'a karşı koruma işlevi görebilmektedir [55].

Probiyotik bir besin olan kefirin COVID-19'a katkıda bulunan 'sitokin fırtınasının' önemli bir inhibitörü olabileceği düşünülmüştür. Günlük beslenme düzeninde kefirin yer alması gerektiğinin önemli vurgulanmıştır. Kefir, IL-6, IL-1 (İnterlökin 1), TNF-a (Tümör nekroz faktör) ve interferon-y ekspresyonunu azaltarak bir anti-inflamatuar ajan olarak hareket edebilmektedir [56].

### Probiyotiklerin Alerjik Hastalıklar ile İlişkisi

Alerjik hastalıklar son yıllarda küresel bir sorun haline gelmiştir. T Pyardımcı hücreler 1 (Th1) ve Th2 dengesinin modülasyonu, Th1'e geçişlerle Th2 yanıtını baskılayan ve böylece alerjileri önleyen probiyotikler tarafından yapılır. Genel olarak probiyotiklerin inflamasyon ile ilişkisi IL-4, IL-10/IFN- $\gamma$ , Treg/TGF- $\beta$  gibi sitokinlerin oranındaki artışla bütirat üretimini artırarak ve toleransı indükleyerek gerçekleştirilmektedir. Probiyotikler, serum eozinofil seviyelerini ve metalloproteinaz-9 ekspresyonunu azaltarak alerjik hastalık semptomlarının iyileşmesine katkıda bulunur [57]. Alerjik rinit tedavisinde probiyotiklerin etkinliğine ilişkin raporlar çelişkili bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada 64 alerjik rinitli hastada, *L. casei* kullanımı rinit ataklarının sayısını azalttığını ortaya koyarken bazı çalışmalarda rinite karşı duyarlılık göstermediği belirtilmiştir [58]. *Lactobacillus salivarius* LA307, Th1 ve Th2 yanıtını bloke ederken; *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* LA308 pro-Th1 profilini indüklemiştir. *Lactobacillus rhamnosus* LA305 suşu ise pro-Th1 ve düzenleyici tepkileri indüklemiştir. Alerjene özgü IgE'de bir azalma ile duyarlılık üzerinde ve mast hücre degranülasyonunda bir azalma ile alerji üzerinde koruyucu bir etki göstermiştir. Probiyotiklerin alerjiyi önleme ve/veya tedavi etmedeki rolü üzerine yakın zamanda birçok çalışma yapılmıştır. Suşların heterojenliği, tedavi süresi ve hastalara uygulanan dozlar nedeniyle sonuçlar çelişkilidir. Bu nedenle, probiyotiklerin besin alerjilerinde ve diğer alerjik rahatsızlık tiplerinde işlevlerini ve faydasını netleştirmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır [59]. Bir başka alerji türü olan besin alerjileri de sık olarak görülmektedir. Bunlardan biri olan fıstık alerji semptomları: kurdeşen, kızamıklık veya şişme gibi cilt reaksiyonları, ağız ve boğazda kaşıntı, ishal, mide bulantısı veya kusma gibi sindirim sorunları, göğüste sıkışma, nefes darlığı olarak ortaya çıkabilir. *L. rhamnosus*'un fıstık alerji semptomlarını hafifletmekte etkili olabileceği görülmüştür. Konu ile ilgili daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır [60].

### SONUÇ

Probiyotiklerin mikrobiyota onarıcı ve immünomodülatör etkisi sayesinde sağlığa olumlu etkisi oldukça fazladır. Probiyotikler, patojenik mikropları ortadan kaldırarak ve optimal büyüme ve sağlık için gerekli besinlerin sindirilebilirliğini ve biyoyararlanımını artırarak mide-bağırsak sisteminin mikrobiyal popülasyonu stabilize ederek etki göstermektedir. Probiyotik olarak en yaygın kullanılan mikroorganizmalar laktik asit bakterileridir. Dünya fonksiyonel gıda

pazarının yaklaşık %65'ini oluşturan yoğurtlar ve diğer fermente sütlerle probiyotik mikroorganizmalar yaygın olarak eklenmektedir.

Probiyotiklerin insan sağlığını iyileştirmede ve geliştirmede terapötik etkileri bulunmaktadır. Yapılan son çalışmalar probiyotiklerin orjin merkezinin insan kaynaklı özellikleri içermesi gerektiğini bildirmektedir. Hangi probiyotiklerin ve hangi dozajların en yüksek etkinlikle ve hangi hastalar için ilişkili olduğunu belirlemek ve bunların güvenlik ve sınırlamalarını göstermek için kontrollü insan çalışmaları şeklinde daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Ayrıca, gıda bileşenleri olarak probiyotiklerin düzenleyici statüsü, gıda etiketlerindeki sağlık beyanlarının etkinliği, güvenliği ve geçerliliği vurgulanarak uluslararası düzeyde oluşturulmalıdır. Önümüzdeki on yılda probiyotiklerin beslenme ve tıptaki rolünde önemli bir artışa tanık olunacaktır. Çeşitli hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki uygulamaları tıp uzmanları tarafından dikkate alınmalı ve gıda endüstrisi tarafından teşvik edilmelidir. Bu potansiyeli daha fazla betimlemek, yeni ve gelişmiş probiyotikler geliştirmek için gelecekteki araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Teşekkür:** Yok.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmiştir.

**Finansal destek:** Yok.

**Yazar Katkısı:** Fikir: İA,ZGÇ; **Literatür taraması:** İA; **Makale yazımı:** İA,ZGÇ; **Eleştirel inceleme:** ZGÇ

## KAYNAKLAR

- Uymaz B, Probiyotikler ve kullanım alanları. Pamukkale Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi. 2010;16(1):95-104.
- Ozen M, Dinleyici EC. The history of probiotics: the untold story. *Benef Microbes*. 2015;6(2):159-165.
- Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(5):4745-4767.
- Behnsen J, Deriu E, Sassone-Corsi M, Raffatellu M. Probiotics: properties, examples, and specific applications. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(3):5-6.
- Gueimonde M, Ouweh AC, Salminen S. Safety of probiotics. *Scand J Nutr*. 2004;48(1):42-48.
- Kim JA, Bayo J, Cha J, et al. Investigating the probiotic characteristics of four microbial strains with potential application in feed industry. *PLoS one*. 2019;14(6):3.
- Roy D. *Comprehensive Biotechnology Probiotics*. 2 nd. Elsevier; 2011.
- Ho V, Turner M. Future Probiotic Foods. In *Foc*. 2020;1-3.
- Awaishah S, Probiotic food products classes, types, and processing. *Intechopen*; 2012.
- Mishra S, Mishra HN. Technological aspects of probiotic functional food development. *Nutrafoods*. 2012;11(4):117-130.
- Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llrente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Met*. 2012;61(2):160-174.
- Indira M, Venkateswarulu TC, Abraham Peele K, Nazneen Bobby MD, Krupanidhi S. Bioactive molecules of probiotic bacteria and their mechanism of action: a review. *3 Biotech*. 2019;9(8):306.
- Cheng FS, Dan Pan B, Chang MJ, Sang LX. Probiotic mixture VSL#3: An overview of basic and clinical studies in chronic diseases. *World J Clin Cases*. 2020;8(8):1361-1384.
- Patil S, (2013). Probiotics and prebiotics: fabulous nutritional supplement. *Int J Eng Res*. 2013;4(4):320.
- Szajewska H, Ruszczyński H, Gieruszczak-Białek D. Meta-analysis: Lactobacillus GG for treating acute gastroenteritis in children—updated analysis of randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(5):467-476.
- Vitellio P, Celano G, Bonfrate L, Gobetti M, Portincasa P, De Angelis M. Effects of Bifidobacterium longum and Lactobacillus rhamnosus on gut microbiota in patients with lactose intolerance and persisting functional gastrointestinal symptoms: A randomised, double-blind, cross-over study. *Nutrients*. 2019;11(4):1-15.
- Tripathy A, Dash J, Kancharla S, et al. Probiotics: A promising candidate for management of colorectal cancer. *Cancers*. 2021;13(3):23.
- Kahraman M, Karahan AG. Probiyotiklerin tümör baskılayıcı etkileri. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2018;75(4):421-442.
- Liu Z, Qin H, Yang Z, et al. Randomised clinical trial: The effects of perioperative probiotic treatment on barrier function and post-operative infectious complications in colorectal cancer surgery: A double-blind study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:50-63.
- Sha J, Swami OC. Role of probiotics in diabetes: a review of their rationale and efficacy. *Emj Diabet*. 2017;5(1):104-110.
- Khalili L, Alipour B, Asghari J, Hassanailou T, Abbasi MM, Faraji I. Probiotic assisted weight management as a main factor for glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11(5):1-9.
- Ostadrahimi A, Taghizadeh A, Mobasser M, et al. Effect of probiotic fermented milk (kefir) on glycaemic control and lipid profile in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Iran J Public Health*. 2015;44(2):228-237.
- Khalili L, Alipour B, Jafar-Abadi M, et al. The effects of lactobacillus casei on glycaemic response, serum sirtuin1 and fetuin-a levels in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Iran Biomed J*. 2019;23(1):68-77.
- Yong SJ, Tong T, Chew J, Lim WL. Antidepressive mechanisms of probiotics and their therapeutic potential. *Front Neurosci*. 2020;13:1-5.
- Khalesi S, Bellissimo N, Vandelandotte C, Williams S, Stanley D, Irwin C. A review of probiotic supplementation in healthy adults: helpful or hype? *Eur J Clin Nutr*. 2018;73(1):24-37.
- Özer M, Özyurt G, Tellioglu Harsa Ş. Probiyotik ve prebiyotiklerin bağırsak-beyin aksına etkisi. *Akademik Gıda*. 2019;17(2):269-280.
- Marin IA, Goertz JE, Ren T, et al. Microbiota alteration is associated with the development of stress-induced despair behavior. *Sci Rep*. 2017;7:1-10.
- Dhaliwal J, Singh P, Singh S, et al. Lactobacillus plantarum MTCC 9510 supplementation protects from chronic unpredictable and sleep deprivation-induced behaviour, biochemical and selected gut microbial aberrations in mice. *NJ Appl Microbiol*. 2018;125:257-269.
- Hao Z, Wang W, Guo, Liu H. Faecalibacterium prausnitzii (ATCC 27766) has preventive and therapeutic effects on chronic unpredictable mild stress-induced depression-like and anxiety-like behavior in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;104:132-142.
- Nikolova VL, Cleare AJ, Young AH, Stone JM. Updated review and meta-analysis of probiotics for the treatment of clinical depression: adjunctive vs. stand-alone treatment. *J Clin Med*. 2021;10(4):1-14.
- Chi C, Li C, Wu D, et al. Effects of probiotics on patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(5):1-8.
- Ahtesh F, Stojanovska L, Apostolopoulos V. Antihypertensive peptides released from milk proteins by probiotics. *Maturitas*. 2018;115:103-109.
- Robles Vera I, Toral M, Romero M, et al. Antihypertensive effects of probiotics. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(4):26.
- Shaukat A, Levitt D, Taylor BC, et al. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. *Ann Inter Med*. 2010;152(12):797-803.
- Akal C, Yetişmeyen A. Probiyotik ve prebiyotik tüketiminin laktoz intoleransı üzerine etkileri. *GIDA*. 2020;45(2):380-389.
- İsmailoğlu Ö, Öngün Yılmaz H. Probiyotik kullanımının bağırsak mikrobiyotası üzerine etkisi. *J Health Sci Res*. 2019;1(1):38-56.
- Green M, Arora K, Prakash S. Microbial medicine: prebiotic and probiotic functional foods to target obesity and metabolic syndrome. *Int J Mo Sci*. 2020;21(8):1-28.
- Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, et al. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (Lactobacillus gasseri SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur. J Clin Nutr*. 2010;64:636-643.
- Kobyliak N, Conte C, Cammarota G. et al. Probiotics in prevention and treatment of obesity: a critical view. *Nutr Metab*. 2016;13:1-13.
- Walsh CJ, Healy S, O'Toole PW, Murphy EF, Cotter PD. The probiotic L.casei LC-XCAL™ improves metabolic health in a diet-induced obesity mouse model without altering the microbiome. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1-17.
- Lye HS, RahmatAli GR, Liong MT. Mechanisms of cholesterol removal by lactobacilli under conditions that mimic the human gastrointestinal tract. *Int Dairy J* 2010;20(3):169-175.
- Hassan A, Din AU, Zhu Y, et al. Updates in understanding the hypocholesterolemia effect of probiotics on atherosclerosis. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;103(15):5993-6006.
- Rekrsuppaphol S, Rekrsuppaphol LA. Randomized double-blind controlled trial of lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum versus placebo in patients with hypercholesterolemia. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(3):1-4.
- Michael DR, Davies TS, Moss JWE. Et al. The anti-cholesterolaemic effect of a consortium of probiotics: An acute study in C57BL/6J mice. *Sci Rep*. 2017;7(1):2883.

45. Verna E, Lucak S. Use of probiotics in gastrointestinal disorders: what to recommend? *Therap Adv Gastroenterol.* 2010;3(5):307-319.
46. Choi CH, Chang S. Alteration of gut microbiota and efficacy of probiotics in functional constipation. *J Neurogastroenterol Motil.* 2015; 21(1):4-7.
47. Saracino IM, Pavoni M, Saccomanno L, et al. Antimicrobial efficacy of five probiotic strains against helicobacter pylori. *Antibiotics.* 2020;9(5):244.
48. Etienne-Mesmin L, Livrelli V, Privat M, et al. Effect of a new probiotic saccharomyces cerevisiae strain on survival of escherichia coli O157:H7 in a dynamic gastrointestinal model. *Appl Environmental Microbiol.* 2011;77(3):1127-1131.
49. Avadhani A, Miley H. Probiotics for prevention of antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile-associated disease in hospitalized adults- a meta-analysis. *J Am Acad Nurse Pract.* 2011;23(6):269-274.
50. Johnson L, Deckerlegand A, Hymel S, Payne C. Utility of probiotics in gastrointestinal disease. *US Pharm.* 2015;40(12):20-23.
51. Maldonado Galdeano C, Perdigon G. The probiotic bacterium Lactobacillus casei induces activation of the gut mucosal immune system through innate immunity. *Clin Vaccine Immunol.* 2006;13:219-226.
52. Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. critical reviews in food science and nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(7):938-956.
53. Yan F, Polk DB. Probiotics and immune health. *Curr Opin Gastroenterol* 2011;27(6):496-501.
54. Fata G, Weber H, Mohajeri H. Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics. Antimicrob Proteins.* 2018;10(1):11-21.
55. Hawryłkiewicz V, Lietz Kijak D, Kaźmierczak Siedlecka K, et al. Patient nutrition and probiotic therapy in covid-19: what do we know in 2021? *Nutrients.* 2021;13(10):3385.
56. Hamida RS, Shami A, Ali M, et al. Kefir: A protective dietary supplementation against viral infection. *Biomed & Pharmacother.* 2021; 133:1-10.
57. Eslami M, Bahar A, Keikha M, Karbalaee M, Kobylak NM, Yousefi B. Probiotics function and modulation of the immune system in allergic diseases. *Allergol et Immunopathol.* 2020;48(6):771-788.
58. Tang R, Chang J, Chen H. Can probiotics be used to treat allergic diseases? *J Chin Med Assoc.* 2015;78(3):154-157.
59. Castellazzi AM, Valsecchi C, Caimmi S, et al. Probiotics and food allergy. *Ital J Pediatr.* 2013;39:47.
60. Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107(2):367-374.