

Probiyotik Bakterilerin Klinik Uygulamalarında Yeni Gelişmeler-II

Oğuz GÜRSOY¹

Özer KINIK²

New Developments to Clinical Applications of Probiotic Bacteria-II

Summary

Information on treatment of *Helicobacter pylori* infections, dental caries and urogenital diseases by probiotics are quite limited than intestinal infections. This paper focuses on more recent information related to prevention and treatment of diseases mentioned above by probiotics.

Key words: Dental caries, *Helicobacter pylori*, probiotic, urogenital infections.

Giriş

Probiyotiklerin *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, ağız-diş sağlığı ve ürogenital rahatsızlıkların tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar oldukça yenidir ve hala çalışılmakta ve de tartışılmaktadır. Bu makalede son birkaç yılda yayınlanan bilimsel verilere dayanılarak probiyotiklerin *H. pylori* enfeksiyonu, diş çürümleri ve ürogenital rahatsızlıkların tedavisindeki olası rolleri üzerinde durulmuştur.

Helicobacter pylori Enfeksiyonu

Gastiritis ve peptik ülserin başlıca nedeni olan (Felley and Michetti, 2003; Hamilton-Miller, 2003) *Helicobacter pylori* ilk olarak 1982 yılında insan mide mukozasına ait endoskopik biyopsi

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

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

örneklerinden izole edilmiş ve *Campylobacter pyloridis* olarak adlandırılmıştır (Anderson, 1995; Hamilton-Miller, 2003; Çetinkaya ve Çıbık, 2004). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda *H. pylori*'nin gastrik kanserle de indirekt olarak ilişkili olabileceği belirlenmiştir (Watanabe, 1997). *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisinde kullanılan antibiyotikler, dirençli suşların hızlı bir şekilde gelişimi ve olası yan etkiler nedeniyle tedavide yaygın olarak kullanılamamaktadır (Felley and Michetti, 2003; Hamilton-Miller, 2003). Bundan dolayı son yıllarda yapılan çalışmalar *H. pylori* enfeksiyonlarının tedavisi ve engellenmesinde alternatif tedavi yöntemleri ve özellikle de probiyotikler üzerine odaklanmıştır (Hamilton-Miller, 2003).

Konu ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalarda probiyotik bakterileri içeren süt ürünlerinin *H. pylori* üzerine etkileri incelenmiştir. Oh et al. (2002) Amerika'da üretilip tüketilen geleneksel yoğurdun (1:8 dilüsyonlarının dahi) 24 saat süre ile aynı ortamda inkübe ettikleri 10 farklı *H. pylori* suşunun tamamının gelişimini inhibe ettiğini belirlemişlerdir. İlgili yoğurttan *Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus kefir*, *Lactobacillus fermentoshensis*, *Kluyveromyces lactis*, *Issatchenkia orientalis* isimli mikroorganizmalar izole edilmiş ve bu mikroorganizmaların farklı mekanizmalarla (laktik asit ve diğer organik asitlerin üretimi, etanol üretimi, bakteriosin üretimi gibi) *H. pylori* gelişimini inhibe ettikleri bildirilmiştir. Aynı şekilde Sheu et al. (2002) *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus* türü bakteri karışımını içeren AB-yoğurdun *H. pylori* inhibisyonunda oldukça etkin olduğunu ve bu yoğurt ile beslenmenin tedaviden sonra intestinal sistemdeki *Bifidobacterium* kolonizasyonuna yardımcı olabileceğini rapor etmişlerdir. Yine Pantoflickova et al. (2003) *Lactobacillus johnsonii* içeren fermente sütün düzenli bir şekilde tüketiminin zayıf da olsa *H. pylori*'nin neden olduğu gastrit üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirmektedir.

In vitro ve *in vivo* şartlarda çeşitli probiyotik bakterilerin *H. pylori* gelişimini inhibe ettiği ve bu enfeksiyonun tedavisinde sıklıkla uygulanan antibiyotik tedavisinin yan etkilerini hafiflettiği bir çok çalışmada gösterilmiştir (Coconnier et al., 1998; Armuzzi et al., 2001; Cats et al., 2003; Chatterjee et al., 2003). *In vitro* kültür sistemi ve *H. pylori* ile enfekte edilmiş fareler üzerinde yapılan model bir çalışmada, yüksek miktarda laktik asit üretme yeteneğine sahip *Lactobacillus salivarius*'un *H. pylori*'nin gelişimini yarışmalı olarak inhibe ettiği ve aynı etkinin fareler üzerinde de görüldüğü bildirilmiştir (Aiba et al., 1998). Mukai et al. (2002) tarafından yapılan bir çalışmanın bulguları,

özellikle *H. pylori* enfeksiyonunun başlangıç aşamalarında *H. pylori*'nin mide mukozasındaki reseptörlere bağlanmasının ve kolonizasyonunun engellenmesinde *L. reuteri*'nin probiyotik olarak kullanılabilceğini göstermiştir. *H. pylori* kolonizasyonunun önlenmesiyle ilgili olarak yapılan başka bir çalışmada da *Lactobacillus johnsonii* La1'in *H. pylori* ile enfekte edilmiş çocuklarda *H. pylori* kolonizasyonunun azaltılmasında probiyotik bir ajan olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (Cruchet et al., 2003). Konu ile ilgili başka bir çalışmada, klaritromisine dirençli *H. pylori*'nin inhibisyonunda *Lactobacillus gasseri* OLL2716'nin etkisi incelenmiş ve *L. gasseri*'nin *H. pylori* gelişimini ve bu bakteri tarafından stimüle edilen interlökin-8 üretimini istatistiksel olarak önemli bir şekilde inhibe ettiği tespit edilmiştir (Ushiyama et al., 2003).

Ağız ve Diş Sağlığı

Diş çürümelere ve diş eti hastalıkları gerek sanayileşmekte olan ve gerekse sanayileşmemiş toplumlarda görülen en tipik ağız sağlığı hastalıklarıdır. Diş çürükleri konakçı (beslenme, genetik yapı, yaş, davranış, ırk vb.), diş plağı bakterileri, tükürük salgısı akışı ve kompozisyonu ile çevre faktörlerinin kompleks etkileşimlerinin bir sonucudur. Çürüme prosesi, demineralizasyon (dişlerden kalsiyum ve fosfatın ayrılması) ve remineralizasyon'un (kalsiyum ve fosfatın yer değiştirmesi) değişen periyotlarını içeren dinamik bir denge olarak değerlendirilmektedir (Bowen and De Paola, 2000; Johansson, 2002)

Probiyotik laktik asit bakterileri ile ağız mikroflorasının düzenlenmesi ve çürümeye yol açan bakterilerin gelişiminin ve diş yüzeylerine tutunmalarının yarışmalı olarak engellenmesi ile ilgili çalışmalar ise oldukça yenidir. Bilindiği gibi *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG) streptokokları da içeren bir çok bakteriye karşı antagonistik aktivite göstermektedir. 1-6 yaş arasındaki 594 çocuk üzerinde yapılan randomize, çift-körlü ve plasebo kontrollü bir çalışmada, normal süt ve LGG içeren sütün çocuklardaki diş çürükleri ve çürük riski üzerine etkileri incelenmiştir (Nase et al., 2001). Araştırma sonunda LGG verilen grupta daha az diş çürüğü ve daha düşük sayıda mutant streptokok tespit edilmiştir ve ayrıca LGG çürük riskini önemli bir şekilde düşürmüştür (p=0.01). Etkinin özellikle 3-4 yaşındaki çocuklarda görüldüğü belirtilmiş ve probiyotik LGG içeren sütün çocukların diş sağlığı üzerinde yararlı etkileri olabileceği bildirilmiştir (Nase et al., 2001). Konu ile ilgili olarak yapılan daha yeni bir çalışmada, LGG (1.9×10^7 cfu/g peynir) ve *Lactobacillus rhamnosus* LC

705 (1.2×10^7 cfu/g peynir) içeren %16 yağlı probiyotik etkili Edam peynirinin ağızdaki *S. mutans* ve tükürükte bulunabilen mayaların en az %20'sini inhibe ederek diş çürüklerinin engellenmesinde etkili olabileceği tespit edilmiştir (Ahola et al., 2002). Bu iki çalışmadan daha önce yayınlanan bir çalışmada ise *Lactobacillus acidophilus* ve *Lactobacillus casei*'nin diş minesine tutunma kabiliyetine sahip olduğu, *L. acidophilus*'un muhtemelen daha hidrofobik olması nedeniyle de daha güçlü bir şekilde mine tabakasına tutunabildiği belirlenmiştir (Busscher et al., 1998). 23 laktik asit bakterisinin diş yüzeyine tutunma kabiliyetlerinin araştırıldığı diğer bir çalışmada, diş minesine benzer yüzey özelliklerine sahip tükürük kaplanmış hidroksiapatit taneleri üzerine laktik asit bakterileri inoküle edilmiş ve referans suş olarak *Streptococcus sobrinus* OMZ176 kullanılmıştır (Cornelli et al., 2002). Çalışmada bakterilerden *Lactococcus lactis* spp. *lactis* NCC2211'in *in vitro* modelde kariyojenik özellikleri olan *S. sobrinus* ve *S. oralis*'in gelişimini inhibe ettiği belirlenmiştir. Diş yüzeyine yüksek tutunma kabiliyetine sahip söz konusu bakterilerin tutunma mekanizmalarının diş çürümelerini engelleyici özellikleri bulunan süt komponentlerinden (kazein ve kazeinoglikomakropeptit) (Bowen, 2002; Johansson, 2002) etkilenmediği ve ilgili süt bileşenlerinin probiyotik bakterilerin etkilerini arttırabileceği de bildirilmiştir (Cornelli et al., 2002). *In vitro* ortamdaki konu ile ilgili umut verici bu ilk bulguların *in vivo* olarak doğrulanıp doğrulanmayacağına tespiti için çok sayıda çalışma yapılması gerekmektedir.

Dental çürüklere karşı pasif lokal immünizasyon çürük oluşumunun engellenmesine izin veren bir yaklaşım olmakla birlikte aktif oral ve nazal immünizasyona ilişkin klinik kanıtlar hala sınırlı sayıdadır. Konu ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, aşıli hamile ineklerin sistemik immünizasyonu yolu ile *S. mutans* ve *S. sobrinus* gibi insanlarda diş çürümelerine yol açan bakterilere karşı etkili IgG antikoru üretilmiş ve saflaştırılmıştır (Wei et al., 2002). Saflaştırılmış bu immün sistem ürününün (İÜ) streptokokların tükürük kaplı hidroksiapatite tutunmasının inhibisyonu ve glikosiltransferaz enziminin inhibisyonu gibi çürümeleri engelleyici özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmanın devamında İÜ katkılı UHT süt ve LGG içeren sütün önemli seviyede antistreptokok aktivitesine (özellikle *S. mutants*'a karşı) sahip olduğu ($p < 0.05$) ve LGG içeren süte İÜ ilave edilmesinin çürümelerin engellenmesi açısından önemli bir yaklaşım olabileceği bildirilmiştir (Wei et al., 2002).

Ürogenital Sistem Enfeksiyonları

Dünyada her yıl 300 milyondan fazla kadını (Reid, 2001) ve toplam 1 milyar insanı (Reid et al., 2003) etkileyen üriner sistem (böbrek, vajina, mesane ve idrar yolu hastalıkları) enfeksiyonlarında probiyotiklerin *in vivo* olarak pozitif etkilerinin gösterildiği çok az sayıda çalışma yapılmış ve bu çalışmaların büyük bir bölümü Western Ontario Üniversitesi'nden (Kanada) Gregor Reid ve ekibi tarafından yürütülmüştür.

Vajina ve üriner sistem florası yaklaşık 50 bakteriyel suşun denge içersinde olduğu bir sistemdir (Reid, 2001; Vrese and Schrezenmeir, 2002). Laktobasiller menepoz öncesindeki dönemlerde kadınların sağlıklı vajinal mikroflorasındaki dominant mikroorganizmalardır (Vrese and Schrezenmeir, 2002). Probiyotiklerin ve özellikle laktobasillerin üriner sistem enfeksiyonlarındaki muhtemel etki mekanizmaları; (i) anti-tutunma faktörleri sentezlemeleri ve tutunma için yarış, (ii) pH stabilizasyonu ile hidrojen peroksit ve bakteriosinler gibi patojenleri inhibe eden bileşiklerin üretimi, (iii) poliaminlerin yıkımlanması ve (iv) immün sistemin düzenlenmesi ve uyarılması olarak bildirilmektedir (Reid 2001; Reid et al., 2001a; Reid and Burton, 2002; Vrese and Schrezenmeir, 2002).

Reid ve arkadaşları tarafından *Lactobacillus fermentum* B-54 ve RC-14 ile *Lactobacillus rhamnosus* GR-1'nin kombinasyon halinde kullanımları üzerine yapılan çalışmalarda söz konusu mikroorganizmaların ürogenital sistemde kolonize olabildikleri belirlenmiştir (Reid, 2000; Reid et al., 2001b; Reid and Burton, 2002; Reid et al., 2003). Bu mikroorganizmalar *Salmonella typhimurium*, *Shigella sonnei*, *E coli* 0157, toksik *Staphylococcus aureus*, B grubu Streptokoklar, *Enterococcus faecalis* ve üropatojenik *E. coli* gibi çok sayıda intestinal ve ürogenital patojenin gelişme ve ilgili sistem mukozalarına tutunmalarına karşı antagonistik etkiler göstermektedir (Reid and Burton, 2002; Reid and Bocking, 2003). İlgili probiyotik bakterilerin ağız yoluyla veya vajinadan alınmasının üriner sistem enfeksiyonları ile bakteri ve mayaların neden olduğu vajinitis riskinin azaltılmasında güvenli bir şekilde kullanılacakları tespit edilmiştir (Reid, 2000; Reid et al., 2003). Reid (2000) tarafından yapılan bir çalışmada *Lactobacillus acidophilus* NCFM™'nin de ürogenital hücrelere tutunabildiği ve biyosümfektanlar üreterek ürogenital sistem için patojen olan enterokokların tutunmalarını inhibe ettikleri belirlenmiştir. Ancak *L. acidophilus* NCFM™'nin ürogenital patojenleri inhibisyon kapasitesinin *L. fermentum* RC-14 ile *L*

rhamnosus GR-1'den daha düşük olduğu görülmüştür (Reid, 2000). Yine probiyotik laktobasillerin diğer ürogenital patojenler gibi rektumdan da vajinaya ulaşabilecekleri ve buradaki mikroflorayı değiştirerek potansiyel olarak immünolojik durumu düzenleyebilecekleri bildirilmekte ve bu etkilerin özellikle hamile kadınların bakteriyel vajinitisten korunmaları için önemli olabileceği belirtilmektedir (Reid and Bocking, 2003).

Sonuç

Yapılan bazı *in vivo* çalışmalarda probiyotiklerin *H. pylori* enfeksiyonunun tedavisi ve yan etkilerinin hafifletilmesi konusunda pozitif etkiler gösterdiğinin belirlenmesi son derece önemli görülmektedir. Probiyotiklerin ağız ve diş sağlığı açısından önemleri konusunda yapılan çalışmalar, probiyotiklerin uygulama alanı bulunduğu sağlıkla ilgili diğer birçok alana göre son derece yeni ve başlangıç aşamasındadır. Yine ürogenital rahatsızlıkların önlenmesi ile ilgili olarak sağlıklı kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda, probiyotik laktobasillerin vajina ve ürogenital sistemde kolonize olarak patojenlerin gelişimini ve kolonizasyonunu inhibe ettiğinin ve enfeksiyon riskini azalttığı belirlenmesi bu alandaki oldukça önemli ve umut verici bulgulardır.

Özet

H. pylori enfeksiyonu, diş çürükleri ve ürogenital rahatsızlıkların probiyotiklerle tedavisi üzerine olan bilgiler intestinal enfeksiyonlara kıyasla oldukça sınırlıdır. Bu makalede yukarıda tanımlanan rahatsızlıkların probiyotiklerle tedavisi ile ilgili oldukça yeni bilgiler tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Diş çürükleri, *Helicobacter pylori*, probiyotik, ürogenital enfeksiyonlar.

Kaynaklar

- Ahola, A.J., H. Yli-Knuuttila, T. Suomalainen, T. Poussa, A. Ahlström, J.H. Meurman, R. Korpela. 2002. Short-term consumption of probiotic-containing cheese and its effect on dental caries risk factors. *Archives of Oral Biology*, 47: 799-804.
- Aiba, Y., N. Suzuki, A.M.A. Kabir, A. Takagi, Y. Koga. 1998. Lactic acid-mediated suppression of *Helicobacter pylori* by the oral administration of *Lactobacillus salivarius* as a probiotic in a gnotobiotic murine model. *The American Journal of Gastroenterology*, 93(11): 2097-2101.
- Anderson, M.L. 1995. *Helicobacter pylori* enfeksiyonu. *Sendrom* 7(5): 54-58.

- Armuzzi, A., F. Cremonini, F. Bartolozzi, F. Canducci, M. Candelli, V. Ojetti, G. Cammarota, M. Anti, A. De Lorenzo, P. Pola, G. Gasbarrini, A. Gasbarrini. 2001. The effect of oral administration of *Lactobacillus GG* on antibiotic-associated gastrointestinal side-effects during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 15(2): 163-169.
- Bowen, W.H., 2002. Effects of dairy products on oral health. *Scandinavian Journal of Nutrition*, 46(4): 178-179.
- Bowen, W.H. ve D.P. De Paola. 2000. Dairy Foods and Oral Health (Chapter 7) in "Handbook of Dairy Foods and Nutrition", Editors: G.D. Miller, J.K. Jarvis & L.D. McBean, Second Edition, National Dairy Council, Rosemont, Illinois, CRC Pres LLC, U.S.A.
- Busscher, H.J., A.F.J.M. Mulder, H.C. van der Mei. 1998. *In vitro* adhesion to enamel and *in vivo* colonization of tooth surfaces by *Lactobacilli* from a bio-yoghurt. *Caries Research*, 33: 403-4004.
- Cats, A., E.J. Kuipers, M.A.R. Bosschaert, R.G.J. Pot, C.M.J.E. Vandenbroucke-Grauls, J.G. Kusters. 2003. Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 17(3): 429-435.
- Chatterjee, A., T. Yasmin, D. Bagchi, S.J. Stohs. 2003. The bactericidal effects of *Lactobacillus acidophilus*, garcinol and Protykin compared to clarithromycin, on *Helicobacter pylori*. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 243: 29-35.
- Coconnier, M.H., V. Lievin, E. Hemery, A.L. Servin. 1998. Antagonistic activity against *Helicobacter* infection *in vitro* and *in vivo* by the human *Lactobacillus acidophilus* strain LB. *Applied and Environmental Microbiology*, 64 (11): 4573-4580.
- Cornelli, E.M., B. Guggenheim, F. Stinglele, J-R. Neeser. 2002. Selection of dairy bacterial strains as probiotic for oral health. *European Journal of Oral Sciences*, 110: 218-224.
- Cruchet, S., M.C. Obregon, G. Salazar, E. Diaz, M. Gotteland. 2003. Effect of the ingestion of a dietary product containing *Lactobacillus johnsonii* Lal on *Helicobacter pylori* colonization in children. *Nutrition*, 19: 716-721.
- Çetinkaya, F. ve R. Çibik. 2004. *Helicobacter pylori*. *Dünya Gıda* 9(3): 72-81.
- Felley, C. ve P. Michetti. 2003. Probiotics and *Helicobacter pylori*. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 17(5): 785-791.
- Hamilton-Miller, J.M.T. 2003. The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int. J. Antimicrobial Agents*, 22: 360-366.
- Johansson, I. 2002. Milk and dairy products: possible effects on dental health. *Scandinavian Journal of Nutrition*, 46(3): 119-122.
- Mukai, T., T. Asasaka, E. Sato, E. Mori, M. Matsumoto, H. Otori. 2002. Inhibition of binding of *Helicobacter pylori* to the glycolipid receptors by probiotic *Lactobacillus reuteri*. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 32(2): 105-110.
- Nase, L., K. Hatakka, E. Savilahti, M. Saxelin, A. Ponka, T. Poussa, R. Korpela, J.H. Meurman. 2001. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Research*, 35 (6): 412-420.
- Oh, Y., M.S. Osato, X. Han, G. Bennett, W.K. Hong. 2002. Folk yoghurt kills *Helicobacter pylori*. *Journal of Applied Microbiology*, 93(6): 1083-1088.

- Pantoflickova, D., I. Corthésy-Theulaz, G. Dorta, M. Stolte, P. Isler, F. Rochat, M. Enslin, A.L. Blum. 2003. Favourable effect of regular intake of fermented milk containing *Lactobacillus johnsonii* on *Helicobacter pylori* associated gastritis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 18(8): 805-813.
- Reid, G. 2000. *In vitro* testing of *Lactobacillus acidophilus* NCFM™ as a possible probiotic for the urogenital tract. *Int. Dairy Journal*, 10: 415-419.
- Reid, G. 2001. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection. *Am. J. Clin. Nutr.*, 73 (Suppl): 437-443.
- Reid, G. and A. Bocking, 2003. The potential for probiotics to prevent bacterial vaginosis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 189(4): 1202-1208.
- Reid, G., A.W. Bruce, N. Flaser, C. Heinemann, J. Owen, B. Henning. 2001b. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 30: 49-52.
- Reid, G. and J. Burton. 2002. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes and Infection*, 4: 319-324.
- Reid, G., D. Charbonneau, J. Erb, B. Kochanowski, D. Beuerman, R. Poehner, A.W. Bruce. 2003. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomised, placebo-controlled trial in 64 health women. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 35: 131-134.
- Reid, G., J. Howard, B.S. Gan. 2001a. Can bacterial interference prevent infection? *Trends in Microbiol.*, 9(9): 424-428.
- Sheu, B.S., J.J. Wu, C.Y. Lo, H.W. Wu, J.H. Chen, Y.S. Lin, M.D. Lin. 2002. Impact of supplement with *Lactobacillus*- and *Bifidobacterium*-containing yogurt on triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 16(9): 1669-1675.
- Ushiyama, A., K. Tanaka, Y. Aiba, T. Shiba, A. Takagi, T. Mine, Y. Koga. 2003. *Lactobacillus gasseri* OLL2716 as a probiotic in clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 18(8): 986-991.
- Vrese, M. and J. Schrezenmeir. 2002. Probiotics and non-intestinal infectious conditions. *British Journal of Nutrition* 88 (Suppl. 1): 59-66.
- Watanabe, Y. 1997. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer (A Nested Case-Control Study in a Rural Area of Japan). *Digestive Diseases and Sciences*, 42(7): 1383-1387.
- Wei, H., V. Loimaranta, J. Tenovuo, S. Roka, E.L. Syvaaja, H. Korhonen, V. Joutsjoki, P. Marnila. 2002. Stability and activity of specific antibodies against *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in bovine milk fermented with *Lactobacillus rhamnosus* strain GG or treated at ultra-high temperature. *Oral Microbiology and Immunology*, 17 (1): 9-15.