

## PROBİYOTİK VE PREBİYOTİKLERİN SAĞLIK ÜZERİNE ETKİLERİ The Impact of Probiotics and Prebiotics on Health

Neriman İnanç<sup>1</sup>, Habibe Şahin<sup>1</sup>, Betül Çiçek<sup>1</sup>

**Abstract :** Probiotics are living microorganisms that modulate the intestinal microbial balance and prebiotics are undigestible carbohydrates that enhances the number and activity of the colon bacterias and the effects of probiotics. Recent studies indicated that probiotics were effective in either preventing or treatment of several gastrointestinal system diseases such as bacterial and viral diarrhoea, atopic diseases, inflammatory bowel diseases. It is stated that prebiotics have properties which induces immune system and inhibits colonal carcinogenesis. In this review, the importance of probiotics and prebiotics in nutrition were emphasized and the studies on these topics summarized.

**Key Words:** Probiotics; nutrition.

**Özet :** Probiyotikler intestinal mikrobiyal dengeyi düzenleyen canlı mikroorganizmalar, prebiyotikler ise kolon bakterilerinin sayı ve aktivitelerini ve probiyotiklerin etkisini artıran, sindirilmeyen karbonhidratlardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda probiyotiklerin bakteriyel ve viral ishaller ile atopik hastalıklardan enflamatuvar barsak hastalıklarına kadar birçok gastrointestinal sistem hastalığının tedavisi veya korunmada etkili olduğu gösterilmiştir. Prebiyotiklerin de immün sistemi uyarıcı ve kolonda karsinogenezisi inhibe edici etkileri belirlenmiştir. Bu derlemede probiyotik ve prebiyotiklerin beslenmedeki önemi vurgulanarak bu konuda yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Probiyotik, beslenme.

Endüstrileşmiş ülkelerde atopik ekzema, allerjik hastalıklar, ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıklarının insidansının arttığı belirtilmektedir. Hastalıkların nedenleri arasında genetik yatkınlık, immünojik bozukluklar, allerjenler, bakteri ve virüslerin etkili olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda bu nedenlerin yanısıra barsağın geçirgenlik fonksiyonunun bozulmasının da etkili olabileceği vurgulanmaktadır (1).

<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Atatürk Sağlık Yüksek Okulu, Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Üyesi Kayseri

Geliş tarihi: 20 Ocak 2004

Gastrointestinal sistem (GİS) normal florası doğumda sterilken, yenidoğan döneminde kazanılmakta ve yaşam boyu sabit kalmaktadır. Floranın kaynağı doğum sırasında yutulan annenin vajinal ve fekal florasıdır. Doğumdan sonraki 48. saatte kolonda Enterobacteria, Staphylococci, Streptococci'den oluşan ( $10^9$ - $10^{10}$ /g gaita) bakteriler bulunmaktadır. İkinci ve beşinci günlerde oluşan Bifidobacteriler birinci haftadan sonra gaita florasına ( $10^{10}$ - $10^{11}$ /g gaita) hakim olmakta, Enterococcus, Bacterioides, Clostridium gibi patojenler de azalmaktadır (2). GİS immün sistemi kullanıma hazırlayan bu bakterilerdir ve bunlar olmaksızın immün sistemin normal fonksiyon göremeyeceği kanıtlanmıştır (3).

GİS florasını çevresel stres, iklim, antibiyotikler, emosyonel faktörler ve diyetel değişiklikler etkileyebilmektedir. Probiyotikler intestinal mikrobiyal dengeyi geliştirerek floraya katkıda bulunmakta, yarışma yolu ile reseptörlere bağlanarak patojenlere yer bırakmamakta, dışkı ile atılmalarını sağlamaktadır. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar *Lactobacillus acidophilus*, GG, rhamnosum, lactis, *Streptococcus thermophilus* ve *cerevisia*, inigeroryze gibi mayalardır. Bu mikroorganizmaların barsak florasından izole edilmiş ve canlı olmaları, ayrıca mide-safra asitlerine dayanıklılık göstermeleri, barsak hücrelerine adhezyon yapabilmeleri ve GİS'de kolonizasyon yeteneğine sahip olmaları gerekmektedir. Olumlu etkilerinin başlaması birkaç gün ya da haftadan daha çabuk olmalı, antibiyotiklerle alındıklarında etkilerini sürdürebilmelidirler. Probiyotiklerin besinsel kaynakları *Lactobasiller*, *Bifidobacteriler*, *Enterococcus*, *Streptococcuslar*'ın kullanıldığı fermente yoğurtlar, peynir, turşu, çiğ sucuk, ekmekek, bira, şarap, kıymız ve kefir (4).

Besinlerde kullanılan laktik asit bakterileri insan ve hayvan barsak florasında bulunmakla birlikte, şeker fermentasyonundaki etkileri nedeni ile (laktik asit ve asetik asit son ürünlerinde 2/3 oranındadır) diğer laktik asit bakterilerinden farklıdır. Bu besinler hammaddelerine göre daha dayanıklı, hijyenik, sağlıklı ve besleyici hale gelirler (2).

Prebiyotikler kolon bakterilerinin aktivitelerini artıran, enteropatojen olmayanların kolonizasyonlarını kolaylaştıran, fermente olabilen, sindirilmeyen karbonhidratlardır. Bir disakkarit olan laktuloz, inülin, oligosakkaritler (maltoz, soya, ksiloz), oligofruktoz ve galaktoz içeren galaktooligosakkaritler (kurubaklagiller) prebiyotiklerin besinsel kaynaklarıdır (4,5).

Inülin doğada yaygın olarak bitkilerin depo karbonhidratı formunda bulunan ve fruktoz polimerlerinin heterojen karışımına verilen isimdir. İnülin, polimerizasyon derecesi 2-60 ya da daha fazla

olan bir fruktandır. Polimerizasyon derecesi daha düşük (2-20) birimlere fruktooligosakkarit ya da oligofruktoz adı verilmektedir (6).

Fruktooligosakkaritlerin temel diyet kaynakları arasında buğday, soğan, muz ve sarımsak sayılabilir. Pırasa, yerelması, hindiba, bir tür yabancı soğan, kuşkonmaz ve bezelye ise diğer kaynaklar arasındadır. Arpa ve çavdar gibi bazı tahıllar da fruktooligosakkarit içermektedir. Günlük diyetle Kuzey Amerika'da 75 kg ağırlığındaki bir insanın günde 1-4 g fruktooligosakkarit tükettiği, Avrupa'da ortalama alımın 3-11 g olduğu saptanmıştır (7). Günde 4-10 g fruktooligosakkarit alındığında bifidojenik etki göstermektedir (8). Bir porsiyon pırasa yemeği, bir küçük boy muz, bir küçük boy soğan ve sarımsak günlük prebiyotik gereksinimini karşılamaktadır (9).

Barsak florası ile ilgili değişik bakteri ve toksinlerin GİS ile solunum yolu mukozasına bağlanmasını ve kolonizasyonunu, içerdiği oligosakkaritler ile sağlayan anne sütü prebiyotikler için önemli bir kaynaktır. Anne sütündeki oligosakkaritler çözünür bir reseptör gibi hareket ederek yenidoğanı kolera ve üriner sistem enfeksiyonlarına karşı korumaktadır (4,5). Fruktooligosakkaritler fermente olduklarında kalsiyum, magnezyum gibi minerallerin emilimlerini artırmakta, serum glikoz ve kolesterol düzeyini azaltmaktadırlar. Fermentasyonları sonucu oluşan kısa zincirli yağ asitleri (bütirat, propiyonat, asetat) sodyum ve su emilimini artırmakta, ileal ve kolonik epitelyal hücrelerin çoğalmasını sağlamaktadır. GİS motilitesinin düzenlenmesinin yanısıra, mukozanın kan akımını artırarak, kolon epiteli üzerinde trofik etki göstermektedirler (5).

Probiyotiklerin raf ömrü 3-6 haftadır. Kurutulmuş supplementlerin 12 ay içinde probiyotik miktarı azalmakta, bu da kullanılan bakteri düzeyine bağlı olarak değişmektedir. Etkinliklerini metabolize ve kolonize olarak gösterdiklerinden günlük tüketimleri önerilmektedir (4).

### **Probiyotik ve Prebiyotiklerin Etki Mekanizmaları ve Klinik Kullanımları**

Yüzyıllardır insanların beslenmesinde yerleri olmasına karşın, son yıllarda probiyotiklerin insan sağlığı ve hastalıklarının tedavisindeki önemi ile ilgili araştırmaların sayısı artmaktadır. Probiyotiklerin klinik kullanımı ile ilgili çalışmaların çoğu ishali vakalarda gerçekleştirilmiştir. Probiyotikler asit formasyonları ile besin öğeleri ve reseptörler açısından patojen mikroorganizmalarla yarışmaya girip, mukozaya adhezyonlarını ve beslenmelerini önlemektedir. Ayrıca antitoksin etki göstererek GİS enfeksiyonlarına karşı direnç oluşturmaktadırlar (4).

Danimarka'da yapılan bir çalışmada laktik asit bakterilerinin bakteriyal ve viral ishalin şiddetini ve süresini azalttığı belirlenmiştir (10). Bir başka çalışmada *Lactobacillus casei* subspesie *rhamnosus* (LGG) ile fermente edilmiş sütün rotavirus kaynaklı ishalin şiddetini ve süresini azalttığı, barsakta IgA sekresyonu ve lokal interferon salınımını artırdığı ve barsak geçirgenliğini azalttığı saptanmıştır (11). Riberio (12), gelişmekte olan ülkelerde mortalitenin önemli nedenlerinden biri olan ishalin tedavisinde probiyotiklerin kullanımının uygun olabileceğini vurgulamıştır.

Probiyotiklerin inflamatuvar uyarılara immün cevabın bozukluğu ile oluşan barsak hastalıklarının seyri esnasında olumlu etkileri gösterilmiştir. Crohn tanısı ile izlenen klinik remisyonadaki 32 hastada mesalamine ve *S. bouldarii* alan grupta tekrarlama oranlarının az olduğu saptanmış, bir başka çalışmada hafif ve orta derecede aktif Crohn hastalığında LGG ile düzelmenin idame süresinin uzadığı gözlenmiştir (13,14). Deneysel çalışmalarda ise probiyotik ürünlerde ülseratif kolit ve positin idame tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Madsen (15), yaptığı çalışmada spastik kolonda probiyotiklerle belirgin bir iyileşme sağlanmadığını, ancak ishal bulgularının ön planda olduğu dönemde tedavide etkili olabileceğini vurgulamışlardır.

Fermentasyonları sonucu kısa zincirli yağ asitlerini oluşturan fruktooligosakkaritlerin kolondaki enflamatuvar ve neoplastik hücrelerin kontrolünde etkili olabileceği belirtilmiştir. Probiyotik/probiyotiklerin prekanseröz lezyon olan aberan kripterler üzerinde etkili olduğu ve kanser insidansını azalttığı vurgulanmıştır. Deneysel çalışmalarda laktik asit bakterilerinin tümör hücrelerinin büyümesini azalttığı gösterilmiştir. Diyetle *L. acidophilus* eklenmesi ile insanlarda ve ratlarda fekal bakteri beta-glukuronidaz, azoredüktaz ve nitro redüktaz düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır. Bu enzimlerin prokarserojenleri kanserojenlere çevirerek barsak kanseri patogenezinin sorumlusu olduğu belirtilmiştir (2). Ancak insanlarda fermente süt ürünlerinin tüketimi ile kanser supresyonu olduğuna dair laboratuvar çalışmalara dayanan indirekt bulguların oluşmasına karşın, kesinleşmiş deneysel bulguların henüz olmadığı belirtilmektedir (4).

*Helicobacter pylori* enfeksiyonunda probiyotiklerin tedavide adjuvan olarak kullanılabileceği, 8 hafta süre ile LGG kullanımı sonucu gastrik mukoza enflamasyonunun azaldığı, antibakteriyal tedavinin probiyotiklerle kombine kullanımı ile etkisinin arttığı gösterilmiştir. Cremonini ve arkadaşları (16), *Helicobacter pylori* eradikasyon oranını artırmakla birlikte, probiyotiğin tipi, dozu ve zamanının standardize olmaması nedeniyle tedavideki yerinin tartışmalı olduğunu savunmuşlardır.

Probiyotik/prebiyotiklerin immün stimulan etkileri ile lokal mukoza savunma sistemlerini güçlendirdiği bildirilmiştir. 2001'de yapılan bir çalışmada rekombinan *L. plantarum*'un farelerde mukozal antikor yanıtını ve hücrel immün yanıtı indüklediği, *Lactobacillus casei shirota*'nın splenik doğal öldürücü hücre aktivitesini uyararak immün modülatör rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak probiyotiklerin immün parametrelerde etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar da dikkati çekmektedir (17,18).

Lactobacillus rhamnosus ile 52 hastada yapılan çalışmada in vitro olarak nötrofillerin fagositik aktivitesi ve doğal öldürücü hücre aktivitesi çalışılmış, laktoz hidrolize süt alanlarda aktivitelerin arttığı bulunmuştur (19).

Probiyotiklerin atopik hastalıklara neden olan potansiyel antijenlerin yapılarını modifiye ettikleri ve immünojenitelerini düşürdükleri gösterilmiştir. Beş-28 gün süre ile LGG alımının IL-10 düzeyini yükselterek, allerjik bulguları azalttığı vurgulanmıştır. Birinci derecede yakınlarda atopik hastalıklar bulunan gebeler ve doğumdan sonraki 6 ay boyunca LGG verilen plasebo kontrollü çalışmada, çocuklardaki atopik hastalıkların erken dönem önlenmesinin ya da sıklığının azaltılmasının mümkün olabildiği saptanmıştır (20).

Bazı laktik asit bakterilerinin kandaki kolesterol miktarını hidroksi metil glutaril coA redüktaz üretimi ile azaltığı saptanmıştır. Probiyotik ve prebiyotik içeren fermente süt ürünün 3 haftalık kullanımı sonrası kontrol grubuna göre total kolesterol düzeyinde %4.4 ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyinde %5.3'lük düşüş sağladığı saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise 4-8 hafta süre ile fermente yoğurt ile beslenenlerde benzer sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmalar çocukluk çağında başlanan prebiyotik/probiyotiklerden zengin beslenmenin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olabileceğini düşündürmektedir (21,22). Probiyotikler ayrıca biotin, pridoksin, pantotenik asit, folik asit gibi B grubu vitaminlerin sentezinde etkilidirler. Ayrıca safra tuzları ve yağ asitlerini enteropatojen mikroorganizmaların sindiriminden koruyarak, bunların toksik veya zararlı ürünlere dönüşümünü önlerler. Amonyak, indol, merkaptan, toksik aminler ve sülfidler gibi toksik maddeler üreten mikroorganizmaların çoğalmasını inhibe eden probiyotikler, bu tür zararlı bileşenlerin sindirim sisteminde birikimini ve emilimini azaltırlar (2).

Sonuç olarak, probiyotiklerin, bulunduğu konağın immün savunmasını ve mikrobiyal patojenlere karşı direncini artırdıkları ve bu yolla gastrointestinal sistemde spesifik fizyolojik fonksiyonları iyileştirdikleri bildirilmiştir. Probiyotiklerde en iyi sonuç, laktoz malabsorbsiyonu ve akut ishallerin tedavilerinde elde edilmiştir. Probiyotik uygulamalarıyla laktozun daha iyi sindirildiği, rotavirus enfeksiyonları, antibiyotik ve kemoterapi nedenli ishallerin süresinin, sıklığının ve tekrarlarının azaltıldığı gösterilmiştir. Endojen mikroflora özelliklerini değiştirerek, besin allerjileri ve atopik ekzema karakteristiğindeki bazı immünojenik bozuklukların iyileştirilmesinde etkili oldukları, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı gibi inflamatuvar hastalıkların kontrolünde etkili olduğu belirtilmiştir. Saavedra'nın (23), 2001'de yaptığı değerlendirmede probiyotiklerin özellikle prematürel, sık seyahat edenler, enteral beslenen hastalar gibi risk gruplarında ve antibiyotik alanlarda diyetle eklenerek kullanımının gerekliliğini bildirmiştir. Ancak immün yetmezlikli hastalarda, prematürelde sepsise neden olabileceğinden dikkatli olunmasını vurgulamıştır. Ayrıca insan sağlığında koruyucu hekimlikte potansiyel risklerin henüz açıklığa kavuşmadığının unutulmamasının gerekliliği bildirilmiştir (4).

Sağlıklı yaşam amacıyla beslenmede öncelikle doğal pre-probiyotiklere yer verilmesi, gerekli koşullarda yapay pre-probiyotiklerin kullanılmasının uygun olacağı düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): 1425-1465.
2. Yalçın S, Yurdakök K. Gastrointestinal sistem hastalıklarında probiyotik kullanımı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21(1): 122-138.
3. Vanderhoof A, Rosemary Y. Probiotics in pediatrics. *Pediatrics* 2002; 109(5): 956-958.
4. Yağcı R. Prebiyotikler ve probiyotikler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2002; 45(4): 337-344.
5. Hanson L, Dahlman-Höglund A, Karlsson M et al. Normal microbial flora of the gut. In: Hanson L, Yolken R (eds), *Probiotics, Other Nutritional Factors and Intestinal Microflora, Nestle Nutrition Workshop Series Volume 42, Lippincott-Raven Publishers, USA, 1999, pp 217-228.*
6. Niness K. Inulin and oligofructose: What are they? *J Nutr* 1999; 129 (supplement): 1402S-1406S.
7. Roberfroid M. Fructooligosaccharides. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1999; 39 (3): 267-274.
8. Green C. Fibre in Enteral Nutrition. *Nutricia Research Communications, Netherlands, June 1997, pp 28.*
9. Moshfegh A, Friday J, Goldman J, Ahuja J. Presence of inulin and oligofructose in the diets of Americans. *J Nutr* 1999; 129 (supplement): 1407S-1411S.
10. Hove T, Norgaard H, Mortensen B. Lactic acid bacteria and the human gastrointestinal tract. *Eur J Clin Nutr* 1999; 53: 339-350.
11. Gorbach S. Probiotics and gastrointestinal health. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (suppl 1): S2-S4.
12. Riberio H. Diarrheal disease in a developing nation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (suppl 1):S14-S15.
13. Gusland M, Mezzi G, Sorphi M et al. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462-1464.
14. Gupta P, Andrew H, Kirschner B et al. Is *Lactobacillus GG* helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:453-457.
15. Madsen K. Inflammatory bowel disease. Lessons from the IL-10 gene-deficient mouse. *Clin Invest Med* 2001; 24; 250-257.
16. Cremonini F, Canduce F, Di Caro S et al. *Helicobacter pylori* treatment. A role for probiotics? *Dig Dis Sci* 2001; 19(2): 144-147.
17. Grangett C, Muller-Alouf H, Goudercourt D et al. Mucosal immune responses and protection against tetanus toxin after intranasal immunization with recombinant *Lactobacillus plantarum*. *Infect Immunol* 2001; 69: 1547-1557.
18. Spanhaal S, Havenaar R, Schaafsma G. The effect of consumption of milk fermented by *Lactobacillus casei* strain shirota on the intestinal microflora and immune parameters in humans. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 899-907.
19. Sheih Y, Chiang B, Wang L et al. Systemic immunity-enhancing effects in healthy subjects following dietary consumption of the lactic acid bacterium *Lactobacillus rhamnosus* HN 001. *J Am Coll Nutr* 2001; 20 (suppl 2): S149-S156.

20. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi N et al. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357 (9262); 1076-1079.

21. Schaafsma G, Meuling W, van Dokkum W et al. Effects of a milk product, fermented by *Lactobacillus acidophilus* and with fructooligosaccharides added on blood lipid in male volunteers. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 436-440.

22. Agerholm-Larsen, Bell M, Grunwald G. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta analysis of short-term intervention studies. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54: 856-860.

23. Saavedra J. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr* 2001; 73 (suppl): S1147-S1151.