

PROBİYOTİKLER

Yavuz YEŞİLOVA,¹ Bilal SULA,² Engin YAVUZ,³ Derya UÇMAK⁴

¹Silvan Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Diyarbakır; ²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır; ³Mardin Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Mardin; ⁴Bismil Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Diyarbakır

Probiyotik kelimesi Yunanca bir terim olup “yaşam için” anlamına gelmektedir. Kaur ve ark.’na^[1] göre ilk olarak 1965 yılında Lilly ve Stillwell tarafından “bir mikroorganizma tarafından salgılanarak diğer bir mikroorganizmanın çoğalmasını uyaran maddeler” anlamında ve “antibiyotik” teriminin karşılığı olarak kullanılmıştır. Parker tarafından 1974 yılında intestinal mikroflora üzerinde yararlı etkileri olan ilave tamamlayıcı yiyecekler olarak tanımlanmıştır. Fuller 1989’da probiyotikleri “konak hayvanın yararına olacak şekilde intestinal mikrobiyal dengesini iyileştiren canlı mikrobiyal besin katkısı” olarak ifade etmiştir. İzleyen yıllarda probiyotiklerin özellikleri daha iyi anlaşıldıkça bu tanım genişletilerek “içerdiği yeterli sayıda canlı, tanımlanmış mikroorganizma ile konağın mikroflorasını değiştirerek o konağın yararına sağlık etkileri oluşturan besin” olarak tanımlanmıştır.^[2] Amsterdam’da 2004 yılında yapılan Uluslararası Probiyotik Çalıştayı’nda (*International Probiotic Workshop*= IPW) sağlık yönünden belirli hastalıkları tedavi edici etkileri klinik deneylerle kanıtlan-

mış ürünler (bakteriyal tedavi edici, mikrobiyal tedavi edici veya bakteriyal immün sistem düzenleyici) probiyotikler olarak tanımlanmıştır.^[3]

Ross ve ark.’na göre fagosit teorisi ile 1903 yılında nobel ödülü alan Rus biyolog Elie Metchnikoff, yaşlanmanın bağırsaklardaki bakterilerin neden olduğu kronik-pütreaktif aktif bir zehirlenme olduğunu ileri sürmüştür. Metchnikoff, günlük diyetlerinin düzenli bir parçası olarak *Lactobasillus* içeren yoğurt yiyen Bulgar köylülerin fark edilir derecede uzun ömürlü olduklarını gözlemlemiş, bununla ilgili laktik asit bakterilerinin ömrü uzatıcıları teorisini ileri sürmüştür.^[4]

Gastrointestinal sistem (GİS) doğumda steril olup, doğumdan sonra yaklaşık 3-10 saat içerisinde bakterilerle kontamine olmaktadır. İlk dönemde dominant olan *E. coli*, *Streptococcus* ve fakültatif anaerob bakteriler zamanla yerlerini *Bifidobacterium* ile *Bacteroides* gibi zorunlu anaerob bakterilere bırakmaktadır. Yetişkin bir insanın GİS’inde *Laktobasillus*, *Bacteroides*, *Bifidobacte-*

Başvuru tarihi: 1.8.2009 **Kabul tarihi:** 5.3.2010

İletişim: Dr. Yavuz Yeşilova, Silvan Devlet Hastanesi, 21640 Diyarbakır.

Tel: +90 - 412 - 411 56 02 **e-posta:** yavuzyesilova@hotmail.com

rium, *Peptostreptococcus* ve *Fusobacterium* türleri baskın olmak üzere 500'ün üzerinde bakteri çeşitleri bulunmaktadır.^[5]

Probiyotiklerle ilişkili iki terim bulunmaktadır. Bunlardan birincisi prebiyotik bağırsaktaki bazı mikroorganizmaların çoğalmasını artıran, insan ya da hayvan sağlığını olumlu yönde etkileyen, sindirilmeyen karbonhidratlardır. Laktosukroz, frukto ve galakto oligosakkaritler, inülin bunlara örnek verilebilir. Probiyotik ve prebiyotikler birlikte kullanıldığında simbiyotik olarak adlandırılmaktadır.^[6]

Probiyotik mikroorganizmalarının sahip olması gereken özellikler, patojen ve toksijenik olmaması, GİS boyunca canlılıklarını sağlayan düşük pH, safra tuzları ve pankreatik enzimlere dirençli olmalarıdır. Probiyotikler mukoza yüzeyindeki reseptörlere bağlanabilme, immün modülasyonun sağlanması, patojenlerin reseptörlere tutunmasına engel olması, hasar görmüş mukozanın iyileştirilmesi ve kısa süreli kolonizasyonun uzatılmasında etkilidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı probiyotik mikroorganizmaların (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus paracasei* gibi) potansiyel patojeniteleri tespit edilmiş ve ürün hazırlanmasında kullanılacak probiyotik mikroorganizmaların bu açıdan değerlendirilmesi gerekliliğine dikkat çekilmiştir.^[7]

Klinikte kullanılan probiyotikler *Lactobacillus* (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* ve *Lactobacillus salivarius*), *Bifidobacterium* (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis* ve *Bifidobacterium longum*), *Streptococcus* (*Streptococcus thermophilus*) ve *Saccharomyces boulardii* gibi mayalardan oluşmaktadır.^[8]

Bu yazıda, literatürler eşliğinde probiyotiklerin etki mekanizmaları ve klinik kullanımlarının özetlenmesi amaçlanmıştır.

Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Probiyotikler konak canlıyı patojenlere karşı koruyarak ve immün sistemini güçlendirerek etki gösterirler. Doğumda steril olan GİS kolonizasyonu doğumdan hemen sonra maternal, vajinal ve intestinal flora ile başlamaktadır. Diğer kaynaklar diyet ve çevredir.^[9] Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde doğan çocukların bağırsak florası değişiktir. Anne sütüyle beslenen bebeklerde *Bifidobacterium* baskınlığı olurken, mama ile beslenenlerde *Enterobacteriaceae*, *Bacterioides*, *Clostridium*lar, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* ve streptokokları içeren kompleks bakteriyel flora baskınlığı olmaktadır. Probiyotik bakterileri epiteliyal hücre gen ekspresyonunu yönetirler. Uygun flora oluşturarak daha sonra gelecek patojen bakterilerin üremesine engel olmaktadır.^[10]

Antibakteriyel Mekanizması

Probiyotik suşlar hidrojen peroksit, organik asit, bakteriosin gibi maddeler salgılayarak, patojen mikroorganizmaların çoğalmasını inhibe ederler. Bu hidrolitik enzimler sonucu serbest ve kısa zincirli yağ asidi, laktik asit, propiyonik asit ile bütirik asit üretiminde bir artış olmaktadır. Bu değişiklikler bağırsak lümeninde pH'ın düşmesine neden olur.^[11] *In vitro* çalışmalarda, laktobasillusların birçoğu tarafından üretilen asetik asit ve laktik asit gibi maddelerin bağırsak lümeninde pH'ı düşürmeleri, patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engelleyerek antibakteriyel etkinlik gözlemlenmiştir.^[12]

Adezyon Mekanizması

Probiyotiklerin patojen mikroorganizmalara karşı intestinal sistemde bir bariyer oluşturarak, epiteliyal hücrelerinin bu mikroorganizmalarla bağlanma derecesini azalttığı düşünülmektedir. Laktik asit bakterilerinin intestinal epiteliyal hücrelerle adezyonunu sağlayan çeşitli yüzey determinantları bulunmaktadır. Laktik asit bakterilerinin mikrobiyal adezyonu pasif kuvvetler, elektrostatik ilişkiler, hidrofobik ve sterik kuvvetlerle, lipoteikoik asit ve lektinlerle kaplı özgül yapılarla ilişkilidir.^[11] Birçok laktobasil suşu intestinal MUC3 ve MUC2 ekspresyonunun artışına ne-

den olmaktadır. Böylece mukus tabakasını arttırarak bariyer fonksiyonunu geliştirirler. Laktobasil GG intestinal epitel hücrelerinin apoptozisine engel olarak bariyer fonksiyonunu arttırırlar.^[13] Bazı probiyotik ajanlar, TLR-spesifik (Toll-like reseptörler) immün stimülatör etkiye sahiptirler. Böylece intestinal epitelyal bariyeri düzeltirler ve konağı korurlar. Probiyotiklerin epitelyal bariyer fonksiyonunu TLR-2 ilişkisiyle modüle ettiği düşünülmektedir. TLR-2 ayrıca bakteriyal lipoprotein ve lipoteikoik asiti tanımakta rol oynamaktadır.^[14]

Probiyotiklerin İntestinal Flora Üzerindeki Etkisi

Probiyotikler mukus katmanı ve epitelyal hücrelerdeki sınırlı sayıdaki yerler için patojen bakterilerle yarışır. Aynı zamanda patojen bakterilerin üremeleri için gereksinim duydukları besin maddelerini tüketerek, patojen bakterilerin üremelerini inhibe ederler. Hidrojen peroksit, organik asit ve bakteriyosin gibi antimikrobiyal maddeler üretirler. Kolonda yağ asidi profilini düzenleyerek intestinal mikroflorayı değiştirebilirler. Probiyotik suşlarının linoleik asiti antienflamatuvar ve antikarsinojenik özelliği olan konjuge linoleik asite çevirdiği tespit edilmiştir.^[9]

Probiyotiklerin İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri

Probiyotiklerin immün sistem üzerindeki etkileri, antikor üretimini ve NK hücrelerinin aktivitesini arttırmak, nükleer faktör kappa-B (NFkB) yolağını modüle etmek ve T hücre apoptozisini indüklemekten oluşmaktadır. Probiyotikler genellikle interlökin-10 (IL-10) ve *transforming growth factor*-beta (TGF-beta) gibi intestinal antienflamatuvar sitokin üretimini arttırırken, tümör nekrosis faktör-alfa (TNF- α), interferon-gama (IFN- γ), IL-8 gibi proenflamatuvar sitokin üretimini düşürürler.^[15] İleoanal anastomozu olan hastalarda probiyotik tedavisi sonucunda, TNF- α , IL-1b, IL-8 ve mRNA seviyelerinde düşme ile polimorfonükleer lökositler (PMNL) sayısında azalma görülmüştür.^[16] Probiyotik tedavisi aynı zamanda proenflamasyonu olan hastalarda IFN- γ ve IL-1a üretimin-

de düşmeye, indüklenebilir nitrik oksit sentezinde ve jelatinaz aktivitesinde azalmaya neden olmaktadır.^[17] Probiyotikler epitel hücreleri üzerine etki ederek sitokin üretimini değiştirmektedirler. Epitelyal hücreler bakteri ve bakteri komponentlerine karşı IL-8 gibi proenflamatuvar sitokin salgılamalarına rağmen, probiyotiklere karşı herhangi bir cevap göstermemektedirler. Bazı probiyotikler antienflamatuvar cevap gösterirler ve nükleer faktör kappa-B (NFkB) yolunu inhibe ederler. Probiyotik bakteriler patojenik bakteri DNA'sına karşı sistemik enflamatuvar bakteri cevabını baskılayabilirler. İntestinal epitelyal hücreler, birçok antijen sunan molekülü ile kostimülatör molekülleri üretirler ve CD4-CD8 regülatör T hücre aktivasyonunda rol oynamaktadırlar. Probiyotikler, epitelyal bariyer fonksiyonunu TLR-2 etkileyerek düzenlerler.^[18]

Probiyotiklerin Dendritik Hücreler Üzerindeki Etkisi

Dendritik hücreler bağırsak boyunca bulunan, antijen sunan hücrelerdir. Enterik antijenleri naiv T hücrelerine sunarlar. Böylece T hücre aktivasyonu ve değişimine yol açmaktadır. Dendritik hücreler değişik mikrobiyal suşlar arasında ayırım yapabilme yeteneğine sahiptirler. Mikroorganizmalar dendritik hücreleri stimüle ederler. Bunun sonucunda Th1, Th2, Treg hücre cevabı oluşmaktadır. Probiyotik bakteriler, TNF- α ve IL-12 salınımına ve IL-10 düzeyini artırarak dendritik hücre maturasyon paternini indüklemektedir. *Bifidobacterium*lar özellikle dendritik hücreler tarafından IL-10 üretimini indükler ve CD-40 ile CD-80 moleküllerinin ekspresyonunu azaltmaktadır. IL-10 üretimindeki artış ile direkt antienflamatuvar etki oluşmakta ve Treg hücrelerinin jenerasyonunu zenginleştirmektedir. *Bifidobacterium* 'ların tersine bazı laktobasil suşları CD-40 ve CD-80 ekspresyonunu arttırıp proenflamatuvar sitokin üretimini azaltmaktadır. Probiyotik bakteriler ile dendritik hücreler arasındaki ilişki immün regülasyona neden olmaktadır.^[18] Probiyotiklerin oral alınmasının kadın genital sistemi, solunum sistemi, cilt ve nazal mukozada immüniteyi değiştirdiği gösterilmiştir. *Bifidobacterium* ve laktobasil suşların çocuklarda atopik dermatiti tedavi ettiği

tespit edilmiştir. İlginç olarak probiyotiklerin oral alınması kolondaki bakteri sayısını değiştirmektedir. Bu sonuçlar probiyotiklerin kolondaki kolonizasyonu değiştirmekten çok immün sistem üzerine etki ettiğini desteklemektedir.^[9]

Probiyotiklerin Klinik Etkileri

Probiyotikler rotavirüs'e bağlı diyare, allerjik hastalıklar (atopik dermatit, allerjik rinit, astım vs), *Helicobacter pylori* enfeksiyonunu ile enflamatuvar bağırsak hastalığının tedavisi ve önlenmesinde, diyabet başlama yaşını artırmakta, irritabl kolon semptomlarını ve kolon kanseri oranını azaltmakta etkilidirler. Ayrıca sepsise bağlı pankreatitin ve majör cerrahi sonrası oluşan sepsisin şiddeti ve insidansını azaltmakta etkili olduğu saptanmıştır.^[19]

Probiyotiklerin Allerjik Hastalıkların Üzerindeki Klinik Etkileri

Atopik Dermatit

Probiyotiklerin atopik dermatite neden olan potansiyel allerjen yapıları modifiye ettikleri ve immünojenitelerini düşürdükleri gösterilmiştir. Laktobasil GG suşlarının 5-28 gün süre ile alımının IL-10 düzeyini yükselttiği ve allerjik bulguları azalttığı vurgulanmıştır. Plasebo kontrollü bir çalışmada birinci derece yakınlarında atopik dermatit bulunan, doğum sonrası 6. aya kadar laktobasil GG verilen gebelerin çocuklarında atopik dermatitin erken önlenmesi ya da sıklığının azaltılmasının mümkün olabildiği saptanmıştır.^[20]

Probiyotikler TLR modüle etmekte ve dendritik hücre aktivasyonu ile Th1 cevabın oluşumuna yol açmaktadır. Atopik dermatitli çocuklarda probiyotikler IFN- γ üretimini arttırıp, IgE ve antijenle indüklenen TNF- α , IL-5 ile IL-10 sekresyonunu azaltmaktadır.^[21-23] *In vitro* çalışmalarda allerjik hastalıklarda probiyotiklerin enflamatuvar sitokinleri azalttığı ve intestinal permeabilityi düzeltiltiği görülmüştür.^[24] Finlandiya'da probiyotiklerin atopik dermatiti önlemesi etkisi gözlemlenmesi üzerine yapılan randomize bir çalışmada ekzema, allerjik rinit veya astım hikayesi olan gebelere, gebelik boyunca ve doğum sonrası 6 aya kadar laktobasil GG verilmiş; bu gebelerden doğan

çocukların plasebo grubuna göre 2., 4. ve 7. yıllarda sırasıyla %50, %44 ve %36 oranında atopik dermatit sıklığını azalttığı saptanmıştır.^[20] Erken postnatal dönemde probiyotik kullanımı sonrası 10 ve 20. yıllarda serum spesifik IgE allerjenlerini azalttığı görülmüştür.^[25,26]

Atopik dermatitli infantlara ilk 6 ay boyunca probiyotik oligosakkaritler verilmiş ve atopik dermatit semptomlarında azalma görülmüştür.^[27] Laktobasil GG suşları 6 hafta boyunca atopik dermatit hastalarına verilmiş. Tedavi sonrası plasebo'ya göre SCORED (SCORing Atopic Dermatitis) indeksinde belirgin azalma tespit edilmiştir.^[28] Atopik dermatit tanısı konulan 230 hastaya probiyotik tedavisi sonrası plasebo'ya göre SCORAD indeksinde azalma daha fazla saptanmıştır. Azalmış TNF- α ve artmış fekal IgA düzeyleri saptanmıştır.^[29] Rosenfeldt ve ark.'nın^[30] çalışmasında *Lactobacillus rhamnosus* 19070-2 ve *Lactobacillus reuteri* DSM 122460 suşları verilen atopik dermatitli çocuk hastalara yüksek IgE ve pozitif deri prick testi olanlarda SCORAD indeksinde azalma daha fazla görülmüştür.

İnsan ve hayvan çalışmalarında probiyotiklerin kullanımı ile atopik dermatit oluşumunun baskılandığı görülmüştür. Allerjik hastalıklarda probiyotiklerin etkinliği probiyotik türüne ve dozuna göre değişmektedir. Hayvan çalışmalarında probiyotiklerin immünomodülatör etkileri spesifik ve nonspesifik IgE üretimini baskılamak, mast hücre degranülasyonunu ve eozinofilik infiltrasyonunu, IL-10, TGF-beta ve göreceli olarak IL-4 ile IL-5 gibi T hücre regülasyonunda rol oynayan sitokinlerin miktarını azaltmak ve aktivite boyunca Th1/Th2 oranını arttırmak olarak sayılabilir.

Çift kör plasebo kontrollü insan çalışmalarında perinatal periyod boyunca bazı probiyotik türlerinin verilmesi atopik dermatit oluşumunu azaltmaktadır. Ancak, spesifik ve nonspesifik IgE azaltmada ya da spesifik immünomodülatör sitokinlerde bir değişiklik olmadığı saptanmıştır.^[31] Yapılan klinik bir çalışmada atopik dermatitli çocuklarda *Lactobacillus rhamnosus* ve *Lactobacillus reuteri*'nin oral verilmesi sonucunda intestinal permeabilityi azalttığı ve atopik derma-

tit şiddetini azaltan pozitif intestinal permeabilite değişiklikleri görülmüştür.^[32] Deneysel bir çalışmada *Lactobacillus rhamnosus* GG'nin sitokine bağımlı intestinal hücre apoptozunu önlediği görülmüştür.^[13] Epitelyal hücre permeabilitesini artıran TNF- α ve IFN- γ sitokinlerin *Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus acidophilus* tedavisi etkilerini azalttığı bulunmuştur.^[31] *Lactobacillus* GG suşu verilen atopik dermatitli annelerin sütündeki TGF- β 2 düzeyi plaseboya göre yüksek tespit edilmiştir.^[33]

Astım

Astım tedavisinde ve önlenmesinde probiyotiklerin etkinliği ile ilgili çalışmalar yeterince yoktur.^[24] *Lactobacillus casei* içeren fermente sütleri kullanan astım ve alerjik rinitli hastaların epizotlarını azaltmada plaseboya göre etkili olmadığı saptanmıştır.^[30] Randomize plasebo kontrollü çalışmada, *Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus bulgaricus* verilen grupta plaseboya göre astımın klinik parametreleri ve enflamatuvar laboratuvar markerları bakımından bir farklılık saptanmamıştır.^[34] Sonuç olarak, astımın tedavisinde ve önlenmesinde probiyotik kullanımının bir etkinliğinin olmadığı düşünülmektedir.^[24]

Allerjik Rinit

Allerjik rinit tedavisinde probiyotiklerin etkinliği ile ilgili farklı görüşler vardır. Wang ve ark.^[35] 80 perineal rinokonjunktival çocuk hastaya 30 gün boyunca *Lactobacillus paracasei*-33 vermişlerdir. Plaseboya göre yaşam kalitesinde belirgin düzelme görülmüştür. Son yıllarda perineal allerjik rinitli infantlara *Lactobacillus gasseri* TMC0356 suşu içeren fermente sütler verildiğinde, serum IgE düzeyinin azaldığı ve Th1 cevabında artma görülmüştür.^[36] Ev tozu akarına karşı allerji tespit edilen allerjik rinitli çocuk ve yetişkin hastalarda, probiyotik tedavisinden sonra semptomlarında azalma saptanmıştır.^[37,38]

Yapılan çalışmalarda kesin olarak kanıtlanmamakla beraber, atopik dermatitin tedavisinde ve önlenmesinde probiyotiklerin önemli bir rol oynayabildiği benzer sonuçlar allerjik rinitin tedavisi ve önlenmesi için de söylenebilir. Ancak, astımın teda-

visi ve önlenmesinde probiyotiklerin etkinliğinin olmadığı yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir.^[24]

Probiyotiklerin Diğer Klinik Etkileri

Diyare

Ülkemizde enfeksiyonlar ishale yol açan nedenlerin başında gelmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde 0-2 yaş arası çocuklarda akut ishallerin yaklaşık %50'sini Rotavirüs, %25'ini *Escherichia coli*, %10'unu *Salmonella* ve *Shigella* enfeksiyonları oluşturmaktadır.^[39] Genel olarak probiyotiklerin diyarenin önlenmesi ve tedavisindeki rolleri ile ilgili potansiyel mekanizmalar; immün sistemin uyarılması (bağırsakta IgA sekresyonu ve lokal IFN salınımını artırır), intestinal epitelyal hücrelerdeki reseptörlere bağlanma ve besin öğeleri için patojenlerle yarışma, niasin gibi bakteriyosinlerin etkisi, luminal pH'daki düşme ve mukus üretiminin desteklenmesi olarak sıralanabilmektedir.^[40]

Kolon Kanseri

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar fermente sütler ve peynir gibi süt ürünlerinin kansere karşı koruyucu bir etkisinin olduğunu göstermektedir. Süt ürünlerindeki başlıca koruyucu maddelerin kalsiyum, süt proteinleri, konjuge linoleik asit (CLA), bütirik asit, izopalmitik asit ve sfingomiyelin gibi süt yağ bileşenleriyle, ürünlerde bulunan laktik asit bakterileri ve onların metabolitleri olduğu göz önünde bulundurulmaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan bazı çalışmaların ve *in vitro* araştırmaların bulguları probiyotik bakterilerin muhtemelen mutajenik ve genotoksik etkileri önlemeleri nedeniyle kanser riskini azalttığını göstermiştir.^[41] Bununla beraber probiyotik bakterilerinin sağlığa yararlı birçok etkisi konusunda genel bir kanı oluşmasına rağmen, probiyotiklerin tartışmaya açık en önemli etkileri antikanserojenik etkileridir.^[42]

***Helicobacter pylori* Üzerine Etkisi**

Helicobacter pylori enfeksiyonlarında probiyotik tedavide adjuvan olarak kullanılabileceği, *Lactobacillus* GG suşun 8 hafta boyunca kullanımını sonucu gastrik mukozada enflamasyonunun azaldığı ve antibakteriyel tedavinin etkinliğinde bir artma görülmüştür.^[43]

Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları Üzerine Olan Etkisi

Probiyotiklerin enflamatuvar bağırsak hastalıklarının hem adjuvan hem de idame tedavisinde etkili olduğu gözlemlenmiştir.^[18]

İrritabl Bağırsak Hastalığı Üzerindeki Etkisi

Kontrollü bazı çalışmaların sonuçları iritabl bağırsak sendromunda, enflamatuvar bağırsak hastalıklarında probiyotiklerin kullanılabilirliği görüşünü desteklemektedir.^[44]

Probiyotiklerin Kolesterol Üzerindeki Etkisi

Bazı laktik asit bakterilerinin kandaki kolesterol miktarını hidroksi metil glutaryl coA redüktaz üretimi ile azalttığı saptanmıştır. Pro ve prebiyotik içeren fermente süt ürününün 3 haftalık kullanımı sonrası kontrol grubuna göre total kolesterol düzeyinde %4,4 ve düşük dansiteli lipoprotein düzeyinde %5,3'lük azalma olduğu saptanmıştır. Çocukluk çağında başlanan pre-probiyotiklerden zengin beslenmenin kardiyovasküler hastalıklara karşı koruyucu olabileceği düşünülmektedir.^[45]

Sonuç

Probiyotiklerin atopik dermatit ve diğer allerjik hastalıkların hem profilaksisi hem de aktif tedavisinde mevcut tedaviye eklenmesinin etkili olabileceği yapılan çalışmalarla desteklenmektedir. Ancak probiyotiğin etkinliğinin değerlendirilmesi için çok sayıda randomize, kontrollü, klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Kaur IP, Chopra K, Saini A. Probiotics: potential pharmaceutical applications. *Eur J Pharm Sci* 2002;15(1):1-9.
2. Sullivan A, Nord CE. The place of probiotics in human intestinal infections. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20(5):313-9.
3. Çakır İ, Çakmakçı MA. Probiyotikler: tanımı, etki mekanizması, seçim ve güvenilirlik kriterleri. *Gıda* 2004;29:427-34.
4. Ross RP, Fitzgerald G, Collins K, Stanton C. Cheese delivering biocultures-probiotic cheese. *J Dairy*

- Technol 2002;57:71.
5. Gültekin M. Probiyotikler. *Ankem Derg* 2004;18:87-9.
6. Panzuto F, D'Amato A, Laghi A, Cadau G, D'Ambra G, Aguzzi D, et al. Abdominal tuberculosis with pancreatic involvement: a case report. *Dig Liver Dis* 2003;35(4):283-7.
7. Famularo C, Moretti S, Marcellini, De Simone C. Stimulation of immunity by probiotics. In: Fuller R, editor. *Probiotics 2 applications and practical aspects*. London, England: 1997. p. 133-61.
8. Duwat P, Cesselin B, Sourice S, Gruss A. *Lactococcus lactis*, a bacterial model for stress responses and survival. *Int J Food Microbiol* 2000;55(1-3):83-6.
9. Morita H, He F, Fuse T, Ouwehand AC, Hashimoto H, Hosoda M, et al. Adhesion of lactic acid bacteria to caco-2 cells and their effect on cytokine secretion. *Microbiol Immunol* 2002;46(4):293-7.
10. Salminen S, Benno Y, de Vos W. Intestinal colonisation, microbiota and future probiotics? *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15(4):558-62.
11. Servin AL, Coconnier MH. Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17(5):741-54.
12. Ouwehand AC, Kirjavainen PV, Shortt C. Probiotics: mechanisms and established effects. *International Dairy Journal* 1999;9(3):43-52.
13. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *J Biol Chem* 2002;277(52):50959-65.
14. Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006;12(37):5941-50.
15. Maassen CB, van Holten-Neelen C, Balk F, den Bak-Glashouwer MJ, Leer RJ, Laman JD, et al. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered *Lactobacillus* strains. *Vaccine* 2000;18(23):2613-23.
16. Lammers KM, Vergopoulos A, Babel N, Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, et al. Probiotic therapy in the prevention of pouchitis onset: decreased interleukin-1beta, interleukin-8, and interferon-gamma gene expression. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(5):447-54.
17. Ménard S, Candalh C, Bambou JC, Terpend K, Cerf-Bensussan N, Heyman M. Lactic acid bacteria secrete metabolites retaining anti-inflammatory properties after intestinal transport. *Gut* 2004;53(6):821-8.

18. Madsen K. Probiotics and the immune response. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(3):232-4.
19. Bengmark S, García de Lorenzo A, Culebras JM. Use of pro-, pre- and synbiotics in the ICU-future options. *Nutr Hosp* 2001;16(6):239-56.
20. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357(9262):1076-9.
21. Flinterman AE, Knol EF, van Ieperen-van Dijk AG, Timmerman HM, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Probiotics have a different immunomodulatory potential in vitro versus ex vivo upon oral administration in children with food allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143(3):237-44.
22. Prescott SL, Dunstan JA, Hale J, Breckler L, Lehmann H, Weston S, et al. Clinical effects of probiotics are associated with increased interferon-gamma responses in very young children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2005;35(12):1557-64.
23. Taylor AL, Hale J, Wiltschut J, Lehmann H, Dunstan JA, Prescott SL. Effects of probiotic supplementation for the first 6 months of life on allergen- and vaccine-specific immune responses. *Clin Exp Allergy* 2006;36(10):1227-35.
24. Michail S. The role of probiotics in allergic diseases. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2009;5(1):5.
25. Lodinová-Zádníková R, Cukrowska B, Tlaskalová-Hogenova H. Oral administration of probiotic *Escherichia coli* after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years). *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131(3):209-11.
26. Lodinová-Zádníková R, Prokesová L, Tlaskalová H, Kocourková I, Zizka J, Stránák Z. Influence of oral colonization with probiotic *E. coli* strain after birth on frequency of recurrent infections, allergy and development of some immunologic parameters. Long-term studies. *Ceska Gynekol* 2004;69:91-7. [Abstract]
27. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006;91(10):814-9.
28. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(2):179-85.
29. Viljanen M, Kuitunen M, Haahntela T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Savilahti E. Probiotic effects on faecal inflammatory markers and on faecal IgA in food allergic atopic eczema/dermatitis syndrome infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(1):65-71.
30. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH, et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(2):389-95.
31. Ji GE. Probiotics in primary prevention of atopic dermatitis. *Forum Nutr* 2009;61:117-28.
32. Resta-Lenert S, Barrett KE. Probiotics and commensals reverse TNF-alpha- and IFN-gamma-induced dysfunction in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2006;130(3):731-46.
33. Rautava S, Isolauri E. The development of gut immune responses and gut microbiota: effects of probiotics in prevention and treatment of allergic disease. *Curr Issues Intest Microbiol* 2002;3(1):15-22.
34. Wheeler JG, Shema SJ, Bogle ML, Shirrell MA, Burks AW, Pittler A, et al. Immune and clinical impact of *Lactobacillus acidophilus* on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79(3):229-33.
35. Wang MF, Lin HC, Wang YY, Hsu CH. Treatment of perennial allergic rhinitis with lactic acid bacteria. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15(2):152-8.
36. Xiao JZ. Effect of probiotic *Bifidobacterium longum* BB536 [corrected] in relieving clinical symptoms and modulating plasma cytokine levels of Japanese cedar pollinosis during the pollen season. A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:86-93.
37. Ishida Y, Nakamura F, Kanzato H, Sawada D, Hirata H, Nishimura A, et al. Clinical effects of *Lactobacillus acidophilus* strain L-92 on perennial allergic rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Dairy Sci* 2005;88(2):527-33.
38. Peng GC, Hsu CH. The efficacy and safety of heat-killed *Lactobacillus paracasei* for treatment of perennial allergic rhinitis induced by house-dust mite. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(5):433-8.
39. Alam NH, Ashraf H. Treatment of infectious diarrhea in children. *Paediatr Drugs* 2003;5(3):151-65.
40. Isolauri E. Probiotics for infectious diarrhoea. *Gut* 2003;52(3):436-7.
41. Kopp-Hoolihan L. Prophylactic and therapeutic uses of probiotics: a review. *J Am Diet Assoc* 2001;101(2):229-41.

42. Rafter J. Lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective. *Br J Nutr* 2002;88 Suppl 1:89-94.
43. Cremonini F, Canducci F, Di Caro S, Santarelli L, Armuzzi A, Gasbarrini G, et al. Helicobacter pylori treatment: a role for probiotics? *Dig Dis* 2001;19(2):144-7.
44. Saggiaro A. Probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2004;38(6):104-6.
45. Agerholm-Larsen L, Bell ML, Grunwald GK, Astrup A. The effect of a probiotic milk product on plasma cholesterol: a meta-analysis of short-term intervention studies. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(11):856-60.