

Probiyotikler ve Gastrointestinal Sistem

(PROBİYOTİK TERİMİNİN TARİHÇESİ VE TANIMI)

Bülent YAŞAR, Oya Övünç KURDAŞ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenterohepatoloji Kliniği, İstanbul

Yaşam için anlamına gelen probiyotik terimi Yunanca'dan türetilmiştir. İlk olarak 1965 yılında Lilly ve Stillwell tarafından "Bir mikroorganizma tarafından salgılanıp başka birinin büyümesini destekleyen bileşiklerin" tanımlanmasında kullanılmıştır. 1971'de Sperti, bu terimi mikrobiyal üremeyi destekleyen doku ekstraktları için kullanmıştır. Parker ise probiyotikleri "İntestinal mikrobiyal dengeye katkıda bulunan organizmalar ve bileşikler" olarak tanımlamıştır. Parker'ın probiyotik tanımındaki bileşikler ifadesi çıkarıldığında, antibiyotiklerin de dahil edildiği kapsamlı bir anlam ortaya çıkmıştır. Salminen ve Schaafsma probiyotik tanımlamasını, önerilen sağlık etkilerini sadece endojen mikroflora üzerindeki etkilerle kısıtlamayıp daha da genişletmişlerdir. Salminen'e göre bir probiyotik "Konakçının sağlığını ve beslenmesini olumlu yönde etkileyen canlı bir mikrobiyal kültür veya kültüre edilmiş süt ürünüdür". Schaafsma'ya göre "Oral probiyotikler, ağız yoluyla belirli sayıda alındıklarında özgün temel beslenmenin ötesinde sağlık etkileri olan canlı mikroorganizmalardır".

Bütün bu savların ışığında, Havenaar ve Huis In't Veld tarafından yapılan tanım, probiyotik tanımına en yakın tanım olarak kabul edilmektedir: "Konakçının bir bölgesinde, mikroflorayı (implantasyon veya kolonizasyon yolu ile) değiştiren, yeterli sayıda canlı mikroorganizma içeren ve böylece bu konakçının sağlığı üzerinde faydalı etkilere sahip bir preparat veya ürün" (1).

PROBİYOTİK OLARAK KULLANILAN MİKROORGANİZMALAR

Probiyotikler esas olarak laktik asit bakterileridir. Yoğurt yapımında kullanılan mikroorganizmalar (*Laktobacillus bulgaricus* ve *Streptococcus thermophilus*) dışında tüm laktik asit bakterileri bağırsak florası elemanlarıdır. Bir probiyotik ürün, bu mikroorganizmalardan birini ya da birkaçını içerebilir. İçerdiği mikroorganizma sayısı arttıkça probiyotiğin kullanım alanı genişlemektedir. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar Tablo 1'de verilmiştir.

PROBİYOTİK MİKROORGANİZMALARIN MORFOLOJİSİ

Probiyotik bakteriler, gram pozitif, sporsuz, çomakçık şeklindedir. Probiyotik bakterilerden *Lb. acidophilus*, gram pozitif, uçları yuvarlak, 0,6-0,9 ile 1,5-6,0 mm uzunluğunda, çubuk şekilli, anaerob ya da fakültatif anaerob, hareketsiz, katalaz negatif bir bakteridir. Gelişebildikleri sıcaklık aralığı 35-38°C, optimum pH aralığı 5,5-6,0'dır.

Bifidobakteriler, türlerin morfolojik ve fizyolojik özellikleri bir dereceye kadar farklılık gösterirse de, hepsi hareketsiz, spor yapmayan, katalaz-negatif, bazen bifid ama genellikle çubuk şeklinde, gram (+) bakterilerdir. Bifidobakteriler, glikoz metabolizmasının yıkım ürünleri olarak asetik asit ve laktik asit üretirler. Ancak, laktoz, galaktoz ve sükröz gibi çeşitli şeker

tiplerini de kullanabilirler. Glukozu, kendilerine has bir yolla, asetat ve laktata fermente etmeleri açısından heterofermantatifler. Bu yüzden, bu özel mekanizmanın bir enzimi, fruktoz-6-fosfat fosfoketolaz (F6PKK), rutin olarak bifidobakterilerin diğer mikroorganizmalardan ayırt edilmesinde kullanılır.

Bifidobakteriler anaerobik olarak kabul edilmelerine rağmen, oksijene karşı toleransları açısından oldukça değişkendirler. Bir kısmı obligant anaerob iken bir kısmı CO₂ varlığında oksijeni tolere edebilmektedir. Bifidobakteriler için optimum büyüme sıcaklığı ve pH değerleri sırasıyla, 37-43°C ve 6.5-7.0 pH arasındadır. Ortam pH'nın 4.5-5'den düşük ve 8-8.5'dan yüksek olduğu durumlarda büyümeleri azalmaktadır (2). Ancak bazı bifidobakteriler mide asitleri ve safra tuzlarına karşı iyi direnç gösterirler.

Bifidobakterlerin Genel Yararlı Etkileri (3)

• Protein ve vitamin metabolizmasına katkı

Bifidobakteriler, proteinin anne sütünden emilmesini artırabilen fosfotaz aktivitesi sergilerler. Bazı bifidobakteri türleri,

B1 vitamini, B12 vitamini, C vitamini gibi vitaminleri ve folik asiti üretirler. Bu vitaminlerin üretilmesi fermente süt ürünlerinin besleyici özelliklerini artırır.

• Antibiyotik aktivite

İn vitro koşullarda, bifidobakteriler *E. coli*, *S. aureus*, *S. typhi*, *S. dysenteriae*, *C. albicans* gibi belirli organizmalara karşı antibakteriyel etkinlik göstermiştir. Bifidobakterilerin kanıtlanmış antibakteriyel etkinlikleri, laktik asit ve asetik asit gibi organik asitleri ve bakteriosinler ve peroksitler gibi maddeleri üretmelerine bağlıdır. Bu asitler barsak ortamındaki pH'ı düşürerek mikroorganizmaların çoğalmasını engeller.

• Bağışıklık üzerindeki etkinlik

Hücre bağışıklığının bifidobakteriler tarafından uyarılması, in vitro olarak ayrıntılı bir şekilde gösterilmiştir, ancak in vivo olarak bildirilen olumlu sonuçlar, kesin bir sonuca varmak için sayıca yeterli değildir. Hayvanlarda ve insanlarda yapılan bazı in vivo çalışmalar, bifidobakteri alımının enfeksiyona kar-

Tablo 1. Probiyotik olarak kullanılan mikroorganizmalar

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

şı spesifik olmayan savunma mekanizmalarını iyileştirdiğini ileri sürmektedir.

- **Barsak geçişi üzerine etkisi**

Bifidobakteriler, organik asit üretimi ve pH azalması yoluyla barsak geçişini hızlandırıyor gibi görünmekle birlikte, bu ilişkiye yönelik sınırlı sayıda sonuç vardır. Kolon hareketliliğinin artması ve dışkıda bulunan bifidobakteri miktarındaki eşzamanlı artış arasında bir korelasyon var gibi görünmektedir.

PROBİYOTİK BAKTERİLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Probiyotikler, insan ve hayvanların bağırsak sisteminin mikrobiyal dengesini düzenleyerek yararlı etkiler göstermektedir. Probiyotiklerin etkileri 3 mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir (Tablo 2).

1. Patojen bakterilerin sayılarını azaltmak

- Antimikrobiyal bileşikler üretmeleri
- Besin elementleri için rekabet etmeleri
- Kolonizasyon bölgeleri için rekabet etmeleri

2. Mikrobiyal metabolizmayı (enzimatik aktiviteyi) değiştirmek

- Sindirim sistemini düzenleyen enzimlerin üretimi
- Amonyak, amin veya toksik enzimlerin üretiminin azalması
- Bağırsak duvarının fonksiyonlarının iyileştirilmesi

3. Bağışıklık sistemini iyileştirmek

- Antikor düzeyinin artması
- Makrofaj aktivitenin artması

PROBİYOTİKLERİN TERAPÖTİK ETKİLERİ

Helikobakter pilori Enfeksiyonu

Helikobakter pilori enfeksiyonunun tedavisinde probiyotiklerin etkileri, salgıladıkları bakteriosinler ve organik asitler yoluyla *H. pilori*'nin çoğalmasını inhibe etmeleri, epitel hücrelerine bakterinin adezyonunu azaltmaları ve gastrik bariyer stabilizasyonunu arttırmaları yoluyla oluşur (4-6).

Klaritromisine dirençli *H. pilori* vakalarında, eradikasyon belirgin olarak zayıflar. Usiyama ve ark.ları, *Lactobacillus gasseri*'nin, hem klaritromisine dirençli *H. pilori*'nin in vitro üre-

mesini, hem de epitel hücrelerinden interlökin-8 salınımını baskıladığını göstermişlerdir. Buna ek olarak, in vivo bir fare modelinde *H. pilori* kolonizasyonu, *L. gasseri* ile belirgin olarak azalmıştır (7).

Probiyotiklerin *H. pilori* üzerindeki doğrudan etkileri yanında, antibiyotiğe bağlı yan etkilerden koruduğu ve hasta uyumunu arttırdığı, dolayısıyla da eradikasyon tedavisinin etkinliğini arttırdığı düşünülmüştür. Cremonini ve ark., probiyotik ile desteklenen bütün *H. pilori* eradikasyon gruplarında, antibiyotik ile ilişkili diyarelerde ve tat bozukluklarında belirgin azalma saptamıştır (8).

Kanser

Probiyotik kullanımı sonucu insanlarda kanser oluşumunun azaldığına dair doğrudan bir kanıt yoktur. Ancak, çoğunlukla deneysel hayvan çalışmaları ve in vitro çalışmalar esas alındığında, belirgin dolaylı kanıtlar vardır (9-10). Laktik asit bakterileri (probiyotikler), olası karsinojenlerin oluşması, bağlanması ve yıkımında, bağırsak mikroflorasının düzenlenmesinde, antitümörojenik veya antimutajenik bileşiklerin üreti-

Tablo 2. Probiyotik bakterilerin deneysel modellerde gösterilmiş biyolojik etkileri

Bağırsak epitelinin koruyucu görevi
<ul style="list-style-type: none">• Epiteller arası direnci artırır• Mukus üretimini artırır• Epitel glikolizasyonunu yönlendirir• Epitel hücre iskeletini ve sıkı bağlantı bütünlüğünü sağlamlaştırır• Epitel onarımını destekler• Epitel hücresi apoptozunu korur• Antioksidan etki gösterir
Bağışıklık sisteminin yönlendirilmesi
<ul style="list-style-type: none">• Lokal ve toplam IgA üretimini artırır• T hücresi yanıtını azaltır• Fagositik etkinliği artırır• Bağışıklık hücrelerinin apoptozunu artırır• Sitokin profillerini değiştirir• Ağızdaki bağışıklığın etkisini artırır
Bağırsak mikroflorasının doğrudan değişimi
<ul style="list-style-type: none">• Patojenin barsak duvarına tutunması ile yarışır• Bakteriyosin üretimini artırır• Bağırsak lümeninin pH'sını organik asitlerin üretimi yolu ile düşürür

minde ve konağın bağışıklık sistemine olumlu etkileri yoluyla kanser oluşumunu baskılıyor olabilir.

İrritabl Bağırsak Sendromu (IBS)

Kim ve ark.ları, 8 farklı probiyotik türünü içeren bir probiyotik formülünün (VSL#3, VSL Pharmaceuticals Inc., Fort Lauderdale, FL), gastrointestinal geçiş ve ishal dominant IBS olgularının semptomları üzerine etkisini çalışmışlardır. Tedaviden 8 hafta sonra gastrointestinal geçiş ölçümlerinde, bağırsak işlev skorlarında ve her iki tedavi grubunda iyileşme bulgularında belirgin bir farklılık saptanmamış, ancak VSL#3 ile tedavi edilen grupta bağırsak gazlarında belirgin azalma görülmüştür (11).

IBS üzerine probiyotiklerin etki mekanizmaları tam olarak anlaşılamamaktadır, ancak etkinin fermentasyon ürünlerindeki değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir. İshal dominant 10 IBS olgusunda, VSL#3 probiyotikleri kullanılarak yapılan çalışmada, barsak florasında (enterokoklar, koliformlar, *Bacteroides* veya *Clostridium perfringens*) belirgin bir değişiklik olmadan, klinik tabloların düzeldiği görülmüştür (12).

Benzer bir çalışmada Bazzochi ve ark.ları, VSL#3 probiyotiklerinin, barsak hareketlerinin ve florasının düzenlenmesinde olumlu etkileri olduğunu göstermişlerdir (13). Bunun aksine, IBS'li 12 olguda, çift-kör, plasebo kontrollü yapılan 4 haftalık bir çalışmada, *Lactobacillus plantarum 299v* plasebo ile karşılaştırıldığında, kolonik fermentasyonun değişmediği ve semptomların gerilemediği görülmüştür (14). Bu uyumsuz sonuçlar, özgün probiyotik suşlar kavramını desteklemektedir.

Cerrahi Sonrası Komplikasyonlar

Rayes ve ark.ları karaciğer transplantlı olguların, lif içeren bağırsak formülü yanında, canlı *L. plantarum 299v* ile beslediklerinde, daha az bakteriyel enfeksiyona maruz kaldığını göstermişlerdir (15). 172 olguyu kapsayan, randomize bir çalışmada, karaciğer, mide veya pankreas rezeksiyonlarından sonra enteral ve parenteral tedavi edilen grupta, bakteriyel enfeksiyon geçirme sıklığı %31 olarak gösterilmiştir. Bu oran lif içeren enteral formül ve canlı *L. plantarum 299v* grubunda %4, lif içeren enteral formül ve ısı ile etkisizleştirilmiş *L. plantarum 299v* grubunda %13 olarak bulunmuştur (16).

Kısa bağırsak sendromlu olgularda, bakteriyel overgrowth (aşırı üreme) ve artmış bağırsak geçirgenliği vardır. Kısa bağırsak sendromlu bir hayvan modelinde (%80 barsak rezeksiyonu ya-

pılmış), *B. lactis* alımı, bakteriyel translokasyonu plasebo ile tedavi edilen gruba göre %93'ten, %44'e geriletmiştir (17). Fakat aynı başarı insan çalışmalarında görülmemiştir. McNaught ve ark.ları, karın cerrahisi uygulanan olgulara operasyondan 1 hafta önce *L. plantarum* ve plasebo vermişler, ancak gruplar arasında, mezenterik lenf düğümlerine bakteriyel translokasyon açısından belirgin bir fark saptamamışlardır (18).

Pankreatit

Pankreatik nekroz ve ardından gelişen enfeksiyon, akut pankreatitli olgularda, kötü prognoz göstergeleridir. Nekrotik doku enfekte olursa, pankreatit sonrası ölüm oranı 5 ila 10 kat artar. Olah ve ark.ları ağır akut pankreatitli 45 olguda yaptıkları çalışmada, randomize bir şekilde canlı ve ölü *L. plantarum 299v* ile beslenen hastaların, pankreatik enfeksiyon/apse oranlarını sırasıyla %4,5 ve %30 saptamışlardır (19).

Enfeksiyöz İshal

Özellikle çocuklarda, ishal süresini kısaltmak amacıyla, probiyotiklerin kullanımını destekleyen sağlam kanıtlar vardır. Klinik çalışmalar göstermiştir ki, probiyotikler, *L. rhamnosus GG*, *L. reuteri*, *L. casei* ve *B. lactis*, akut rotavirus ishallerinin süresini kısaltmaktadır (20).

Akut enfeksiyöz ishalde probiyotik kullanımı ile ilgili, 5 yaş altı çocukları içine alan, 18 klinik çalışmanın meta analizinde Huang ve ark.ları, standart rehidrasyon tedavisi yanında verilen probiyotiklerin, ishal süresini ortalama bir güne indirdiğini göstermişlerdir (21).

***Clostridium difficile* İshalleri**

C. difficile'ye bağlı kolit tedavisinde probiyotiklerin kullanımı ile ilgili, randomize ve kontrollü geniş bir çalışmada, *S. bouladii*'nin, hastalığın tekrarını önleyebildiği, ancak bunun sadece birden fazla *C. difficile* enfeksiyonu geçiren kişilerde etkili olduğu gösterilmiştir (22). Wullt ve ark.ları, 2003 yılında yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, *L. plantarum 299v*'nin, *C. difficile*'ye bağlı tekrarlayan ishal ataklarını önleyici etkisini incelemişlerdir (23). Klinik semptomlar, metronidazol ve *L. plantarum* alan 11 hastanın 4'ünde, metronidazol ve plasebo alan 9 hastanın 6'sında tekrarlamıştır. Küçük bir çalışma olsa da, bu sonuçlar önceki bulguları desteklemektedir.

Antibiyotiğe Bağlı İshaller

Antibiyotiğe bağlı ishallerin önlenmesinde probiyotiklerin rolünü inceleyen randomize, çift-kör, kontrollü çalışmaların

meta analizi yayınlanmıştır (24). Bu meta analiz, antibiyotiğe bağlı ishallerin önlenmesinde, probiyotik tedavisinin plaseboya göre daha iyi olduğunu desteklemiştir.

Radyasyona Bağlı İshaller

VSL#3, sekiz farklı probiyotik içeren güçlü bir probiyotik preparatıdır. VSL#3'ün radyasyona bağlı ishali önlemedeki etkinliği, pelvise radyoterapi uygulanan 95 hastada araştırılmıştır. Plasebo grubunda radyasyona bağlı ishal (%55), VSL#3 grubu ile karşılaştırıldığında (%38) daha sık görülmüştür ($p < 0,001$) (25).

Alkole Bağlı Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı (NASH)

Kemirgen modellerde yapılan alkolik yağlı karaciğer hastalığı çalışmaları, bağırsak bakterilerinin, bakteri endotoksininin ve TNF- α 'nın alkole bağlı karaciğer hasarını etkilediğini göstermiştir. Ek olarak, TNF- α aktivitesini engelleyen ajanlar kullanılmasının, ağır alkolik steatohepatiti olan hastalarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu veriler, obezite ile ilişkili yağlı karaciğerin bağırsak bakterileri ve TNF- α ile ilişkili olup olmadığı sorusunu gündeme getirmiştir. Alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığının modeli olarak o/ob farelerini kullanan Li ve ark.ları, ob/ob farelerini yüksek yağlı bir diyetle ya da aynı diyetle VSL#3 probiyotiği veya anti-TNF antikoları ekleyerek 4 hafta süreyle beslemişlerdir. VSL#3 ya da anti-TNF antikoları ile beslenme karaciğer histolojisini düzeltmiş, karaciğer yağ asidi içeriğini azaltmış ve serum alanin transferaz düzeylerini düşürmüştür (26). Bu yararlar, anti-TNF antikoları verilen farelerde, TNF- α 'nın karaciğerdeki ekspresyonunun azalması ile ilişkilendirilirken, VSL#3 alan farelerde bu ilişki görülmemiştir. Bu sonuçlar, bağırsak bakterilerinin, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında patolojik bir rol oynayan TNF- α dışındaki endojen sinyalleri uyardığı kavramını desteklemiş ve sık görülen bu durumda yeni bir probiyotik tedavisinin etkili olabileceğini düşündürmüştür.

Hepatik ensefalopati üzerinde yapılan yeni bir çalışmada, Solga, kolon pH'sı, bağırsak geçirgenliği ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerinden dolayı, probiyotik bileşenlerinin bu durumu tedavi etmekte ideal olabilecekleri varsayımında bulunmuştur (27). Bu varsayımın uyumlu olarak Chiva ve ark.ları ve yazılarına eşlik eden bir editör yorumu, sirozlu farelere antioksidanlarla beraber oral *L. johnsonii* verilmesinin, tek başına antioksidan verilmesine oranla, mezenter lenf nodla-

rına bakteri translokasyonunu baskıladığını, enterobakterlerin ve enterokokların ileum ve çekumdaki sayılarını azalttığını ve bağırsak malonilaldehit düzeylerini düşürdüğünü (bağırsaktaki oksidatif hasarın göstergesi olarak kullanılmış) bildirmişlerdir (28).

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (IBH)

Gastrointestinal floranın ve bu flora konak cevabının bozulmasının, inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) patogenezinde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir. Bu bilgi, bakteri florasının probiyotiklerle değiştirilmeye çalışılmasına yol açmıştır. IBH'nin hayvan modelleri, probiyotiklerin, bağırsak inflamasyonunu önlemede ve tedavi etmekte etkili olduğu prensibini doğrulayıcı bilgiler sağlamıştır. Klinik çalışmalar, cerrahi olarak ileo-anal poş oluşturulduktan sonra poş enfeksiyonlarının önlenmesinde, ülseratif kolitin remisyon idamesinde ve aktif ülseratif kolit ve Crohn hastalığının tedavisinde probiyotiklerin etkinliğini göstermiştir (29-30).

PROBİYOTİKLERİN YAN ETKİLERİ

Lactobacillus ve Bifidobacterium organizmalarının neden olduğu enfeksiyon vakaları çok nadirdir ve enfektif endokardit ve bakteriyeminin, vakaların %0,05 ile %0,4'ünü oluşturduğu zannedilmektedir. Vaka sunumu olarak iki immünosüpresif hastada fungemi ve probiyotik kullanan ülseratif kolitli iki hastada *S. bouardii*ye bağlı ishal alevlenmesi bildirilmiştir (31).

Probiyotik bakterilerin, antimikrobiyal, mukozal ve sistemik immüniteyi aktive edici, epitel fonksiyonlarını iyileştirici etkilerinin gösterilmesi, klinik tıpta probiyotiklerin kullanımı ile ilgili yeni bir dönemi başlatmıştır. Bugün probiyotiklerin, çocukların enfeksiyöz ishallerinde, tekrarlayan *C. difficile* enfeksiyonlarında ve postoperatif poş enfeksiyonlarında terapötik kullanımlarını destekleyen 1. düzey veriler mevcuttur. Diğer gastrointestinal enfeksiyonlarda, postoperatif bakteriyel translokasyonu engellemekte ve IBH'da probiyotik kullanımını destekleyen 2. düzey veriler biriktirmektedir. Ancak son yıllarda, tüm probiyotik bakterilerin benzer etkileri olmadığı ortaya çıkmıştır. Gelecekteki klinik çalışmalar bu gerçeği, çalışma planı ve tasarımına yerleştirmek durumundadırlar.

Probiyotiklerin gastrointestinal hastalıklarda kullanımı, hızla ana nehre doğru akmaktadır. Etki mekanizmaları, terapötik etkilerini açıklamakta, randomize, kontrollü çalışmalar, terapötik silahlarımız arasına katılmalarını destekler nitelikte veriler sağlamaktadırlar.

KAYNAKLAR

1. Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics and synbiotics-approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73:361-4.
2. Özbaş Y. Bifidobakteriler ve *Laktobasillus acidophilus*: özellikleri, kullanımları yararlı etkileri ve ürün uygulamaları. *Gıda Tekn. Dergisi* 1995;18:247-51.
3. Arunachalam KD. Role of bifidobacteria in nutrition, medicine and technology. *Nutrition research* 1999;19:1539-97.
4. Canducci F, Cremonini F, Armuzzi A, et al. Probiotics and *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Liver Dis* 2002;34:81-3.
5. Felley C, Michetti P. Probiotics and *Helicobacter pylori*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:785-91.
6. Hamilton-Miller JM. The role of probiotics in the treatment and prevention of *Helicobacter pylori* infection. *Int J Antimicrob Agents* 2003;22:360-6.
7. Ushiyama A, Tanaka K, Aiba Y, et al. *Lactobacillus gasseri* OLL2716 as a probiotic in clarithromycin resistant Hp infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:986-91.
8. Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2744-9.
9. Rafter J. Probiotics and colon cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:849-59.
10. Rafter J. Lactic acid bacteria and cancer: mechanistic perspective. *Br J Nutr* 2002;88:89-94.
11. Kim HJ, Camilleri M, McKinzie S, et al. A randomized controlled trial of a probiotic, VSL#3, on gut transit and symptoms in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:895-904.
12. Brigidi P, Vitali B, Swennen E, et al. Effects of probiotic administration upon the composition and enzymatic activity of human fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome or functional diarrhea. *Res Microbiol* 2001;152:735-41.
13. Bazzocchi G, Gionchetti P, Almerigi PF, et al. Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis* 2002;34:48-53.
14. Sen S, Mullan MM, Parker TJ, et al. Effect of *Lactobacillus plantarum* 299v on colonic fermentation and symptoms of irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2002;47:2615-20.
15. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:123-7.
16. Rayes N, Seehofer D, Muller AR, et al. Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery - results of a prospective trial. *Z Gastroenterol* 2002;40:869-76.
17. Garcia-Urkiola N, Asensio AB, Zubillaga Azpiroz I, et al. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* in the prevention of bacterial translocation in experimental short bowel syndrome. *Cir Pediatr* 2002;15:162-5.
18. McNaught CE, Woodcock NP, MacFie J, et al. A prospective randomised study of the probiotic *Lactobacillus plantarum* 299V on indices of gut barrier function in elective surgical patients. *Gut* 2002;51:827-31.
19. Kecskes G, Belagyi T, Olah A. Early jejunal nutrition with combined pre- and probiotics in acute pancreatitis-prospective, randomized, double-blind investigations. *Magy Seb* 2003;56:3-8.
20. Guandalini S, Pensabene L, Zikri MA, et al. *Lactobacillus GG* administered in oral rehydration solution to children with acute diarrhea: a multicenter European trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30:54-60.
21. Huang JS, Bousvaros A, Lee JW, et al. Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2002;47:2625-34.
22. McFarland IV, Surawicz CM, Greenberg RN, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Saccharomyces boulardii* in combination with standard antibiotics for *Clostridium difficile* disease. *JAMA* 1994;271:1913-8.
23. Wullt M, Hagslåt ML, Odenholt I. *Lactobacillus plantarum* 299v for the treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Infect Dis* 2003;35:365-7.
24. Cremonini F, Di Caro S, Nista EC, et al. Meta-analysis: the effect of probiotic administration on antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1461-7.
25. Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Prevention of radiation-induced diarrhea with the use of VSL#3, a new high-potency probiotic preparation. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2150-2.
26. Li Z, Yang S, Lin H, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;37:343-50.
27. Solga SF. Probiotics can treat hepatic encephalopathy. *Med Hypotheses* 2003;61:307-13.
28. Albillos A, de la Hera A. Multifactorial gut barrier failure in cirrhosis and bacterial translocation: working out the role of probiotics and antioxidants. *J Hepatol* 2002;37:523-6.
29. Tamboli CP, Caucheteux C, Cortot A, et al. Probiotics in inflammatory bowel disease: a critical review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003;17:805-20.
30. Hart AL, Stagg AJ, Kamm MA. Use of probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:111-9.
31. Riquelme AJ, Calvo MA, Guzman AM, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:41-3.



YUNAN MİTOLOJİSİ VE ASKLEPİOS

Yunan su içme kabındaki ayrıntılarda *Circe*'nin *Odyssea*'ya onun adamlarını domuzla çevirmekte kullandığı iksiri ikram ederken görülüyor. Ancak *Odyssea* *Hermes*'in verdiği koruyucu bir şifalı bitki sayesinde *Circe*'yi safdışı bırakabilmişti. Ashmolean Museum, Oxford