

# İnflamatuvar Barsak Hastalığında Probiyotiklerin Yeri

Ali ÖZDEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

İnflamatuvar barsak hastalığı etyopatogenezinde luminal bakteriyel floraya gerektiği kadar önem verilmemişti, fakat son zamanlarda konunun önemi anlaşılmış ve birçok araştırma yapılmıştır. Uzun zamandan beri inflamatuvar barsak hastalığının sıklıkla görüldüğü (kolon, distal ileum) bölgelerde bakteri konsantrasyonunun çok yüksek olduğu dikkati çekmekteydi.

Gastrointestinal kanal boyunca bakteri bulunmakla birlikte bakteri konsantrasyonu ve bakteri türü bakımından çok büyük farklılıklar mevcuttur. Midede normalde çok az sayıda gram pozitif ve aerob bakteriye rastlanır. Proksimal ince barsakta da benzer bakterilere rastlanır. Distal ince barsakta ise bakteri konsantrasyonu artmakta ve gram negatif bakterilerin hakimiyeti görülmektedir. İleo-çekal valvden sonra ise bakteri konsantrasyonunda dramatik bir artış görülmektedir ve konsantrasyon bir milyon kat artmaktadır. Bakteri konsantrasyonu 10<sup>8</sup>'den 10<sup>11</sup>-10<sup>12</sup>/grama çıkmaktadır. Anaerob bakterinin aerob bakteriye oranı da 1000/1'e ulaşmaktadır.

Yapılan çalışmalar ve gözlemler bakteriyel flora ile inflamatuvar barsak hastalığı arasında bir ilişki olabileceğini gündeme taşımıştır. Crohn hastalığında hastalıklı mukozada bakteri ve ürünlerinin varlığının gösterilmesi, antibiyotik tedavisi ile aktivitenin azalması, gaita pasajının saptırılması (ileostomi, kolostomi) ile de klinik tablonun düzelmesi floranın rolünü ortaya koymaktadır.

Ülseratif Kolitisi olguların %10-20'si tedaviye refrakter olması ya da mukozadaki malign değişiklikler nedeniyle kolektomiye verilmektedir. Günümüzde çoğunlukla yapılan işlem ileal pouch anal anastomozu ile birlikte yapılan proktokolektomidir. Bu işleme özgü uzun sürede ortaya çıkan komplikasyon "Pouchitis"dir. Pouchitis ileal reservoirde ortaya çıkan non-spesifik akut inflamasyondur. Klinik diyare ve karın ağrısı ile kendini ortaya koyar. Bu ameliyatı geçirenler 10 yıldan uzun süre izlenecek olursa en az %50'sinde pouchitis geliştiği görülür. Bunlarda genel olarak antibiyotik tedavisi etkilidir. Fakat %5-15'inde tekrarlayan ya da tedaviye refrakter kronik pouchitis gelişmektedir.

Kronik pouchitis olgularının bir kısmı tedaviye yanıt verirken bir kısmı klasik tedaviyi yanıtsız bırakmaktadır. Bu olguların bazıları da uzun süre ciprofloksasin ve metranidazol tedavisine yanıt vermektedir. Bu tedaviye de yanıt vermeyen olgular da devamlı ileostomiye geçiş zorunlu hale gelmektedir.

Son yıllarda "pouch"da oluşan flora probiyotikler ile olumlu yönde değiştirilmekte, tedavide elde edilen başarılı sonuçlar da flora ile inflamasyonun ilişkisini ortaya koymaktadır. Probiyotik karışımı (VSL#3)'ün, günde 6 gram verilince tekrarlayıcı ya da refrakter pouchitis olgularında etkili olduğu gösterilmiştir. VSL#3'ün gramında 100 milyar bakteri bulunmaktadır. Bu VSL#3 bakteri paketinde (sachet);

- 1) *Lactobacillus (acidophilus, delbrueckii subsp. bulgaricus, casei, plantarum)*
- 2) *Bifidobacteria (breve, longum, infantis)*
- 3) *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus*, bulunmaktadır.

Deneysel hayvan çalışmalarında pürifiye edilmiş bakteri ürünlerinin deneysel kolit oluşumuna da yol açtığına gösterilmesi barsak florası ile inflamatuvar barsak hastalığının ilişkisinin delilleri olarak kabul edildi ve commensal floraya normal toleransın bozulduğu öngörüldü.

Transgenic ve knockout mutant hayvan çalışmalarında normal koşullarda spontan kolit gelişirken “germfree” koşullarda gelişmemesi bakteri ve inflamatuvar barsak hastalığı ilişkisini ortaya koyan bulgulardır. Madsen ve arkadaşları interleukin-10 yetmezlikli farelerde konvansiyonel koşullarda Crohn hastalığına benzer spontan kolitis geliştirmişlerdir. Bu fareler steril beslenir ve barsak lümeni steril kalarak büyürlerse kolit gelişmemektedir.

Barsak lümenindeki bakteri ile inflamatuvar barsak hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren hayvan çalışmaları son yıllarda oldukça artmıştır. Genetik mühendislikle elde edilen transgenik HLA-0B 27/2 microglobulin sıçan ve IL-2, IL-10 yetmezlikli farelerde “germfree” koşullarda kolit gelişmezken bakteri içeren koşullarda kolit gelişmektedir. Tüm bu veriler intestinal mikroflora ile inflamatuvar barsak hastalığının ilişkisini ortaya koymaktadır.

İnflamatuvar barsak hastalığında bakteriyel floranın rol oynadığını gösteren veriler şunlardır.

- 1) İnflamatuvar barsak hastalığı, gastrointestinal kanalda bakteri konsantrasyonunun en yüksek olduğu bölgelerde görülür.
- 2) Gaitanın doğal seyri saptırılırsa hastalıkta iyileşme görülmektedir, (ileostomiden sonra).
- 3) Yatkın kişilerde inflamasyonlu bölgelerden alınan barsak içeriği inflamasyonsuz bölgeye direkt olarak verilince o bölgede inflamasyon, ülser oluşması.
- 4) Normal commensal mikrofloraya karşı genetik olarak belirlenmiş immünolojik toleransın kaybını gösteren veriler.
- 5) Son yıllarda ortaya konan gen, immunité, bakteri arasındaki etkileşimlerin gösterilmesi.

Kolon florası konusundaki bilgilerimiz süratle artmaktadır. Florada bulunan yaklaşık 500 bakteri türü; sağlıklı bireylerde denge içinde varlıklarını devam ettirmekteyken potansiyel patojen mikroorganizmalar arasında denge bozulunca hastalık ortaya çıkmaktadır. Konakçıya yararlı mikroflora *Bifidobacterium* ve *Lactobacillus*'u içerirken *Escherichia coli* ve *Clostridium perfringens* ise patojen olma olasılığı olan başka türleri oluşturur.

Crohn hastalığına sahip kişilerin gaita örneklerinde *Bifidobacterium*'nın azaldığı saptanmıştır. *Bifidobacterium*, *Lactobacillum*, *Streptococcus* içeren probiyotiklerin kronik pouchitis olgularında etkili olduğu görülmüştür.

## PROBİYOTİK BAKTERİLERİN İNFLAMATUVAR BARSAK HASTALIKLARINDAKİ ETKİ MEKANİZMALARI

Probiyotik bakterilerin türleri ve suşları arasında anlamlı farklılıklar vardır. Probiyotik bakterilerin inflamatuvar barsak hastalığında yararlı etkileri başlıca iki şekildedir.

- 1) Kalın barsakta kolonize olarak patojen mikroorganizmaların çoğalmasını inhibe ederler.
- 2) İnce barsak-kalın barsaktaki immün hücreler ile etkileşime girerek konakçı immün sistemini, mukozal bariyer sistemini güçlendirirler. Hem sistemik hem de lokal-mukozal immün sistem barsaktaki bakteri suşları tarafından ayarlanmaktadır. Bakteriler enzimleri, sekrete ettiği protein yapısındaki faktörler, N-formyl-methionine–leucin-phenylalanine (f MLP), lipopolisakkarid (LPS), peptidoglycan hücre duvarı yapımı, muramyldipeptide (MDP) MurNac-L-Ala-D iso Gln, gamma-D-glutamyl-meso-diaminopimelic acid (İE-DAP), bakteriyel deoxyribonucleic acid (DNA) gibi faktörleri ile mukozal immün sistemi yönlendirirler.

İnflamatuvar barsak hastalığında probiyotiklerin etki mekanizmaları:

- 1) Probiyotikler patojen mikroorganizmalar ile epitelle tutunmada yarışa girerler.
- 2) Epitelyal ve “gut-associated lymphoid” hücrelerin immün fonksiyonunu uyarırlar veya düzenlerler.
- 3) Probiyotikler bakteriosin, hidrojen peroksit, asetik asit, laktik asit gibi antimikrobiyal faktörler açığa çıkararak patojen mikropların çoğalmasını baskı altında tutarlar.

- 4) Probiyotikler mukozanın bariyer fonksiyonlarını güçlendirirler.
- 5) Probiyotikler lamina propria'da T-hücre apoptosis'ini indüklerler.

İnflamatuvar barsak hastalığının, duyarlı genler, luminal mikroflora ve bozulmuş immün sistem arasındaki karşılıklı etkileşim sonucu ortaya çıktığı öngörülmektedir. Probiyotikler lümeninde; antimikrobiyal aktivite, immün yanıtı uyarır (s IgA artar), epitel katında; mukus sekresyonunu artırır, epiteller arası bağlantıları (tight junctions) güçlendirir, epitele patojenlerin tutunmasını ve translokasyonuna mani olur, lamina propria'da; immün hücrelerin fonksiyonlarını düzenlerler. TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$  sekresyonunu azaltırlar IL-10 ve TGF-b, sekresyonunu artırır, T (reg) hücrelerini uyarırlar, T hücre apoptozisini indüklerler, dentritik hücre aktivasyonunu regüle ederler (Tablo 1).

Probiyotiklere ait suşların özellikleri konusunda yapılacak yeni çalışmalara olan gereksinim artmıştır. Mikropların yararlıları ve zararlıları konusundaki bilgilerimiz oldukça yetersizdir.

### Probiyotik ile pouchitis tedavisi

Pouchitis ileal rezervuar'ın non-spesifik inflamasyonudur. Ülseratif kolitis için yapılan proktokolektomi-ileal pouch anal anastomoz ameliyatından sonra sıklıkla (%50) görülen bir komplikasyon olan pouchitis'in nedeni tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda pouch'da lactobacilli ve bifidobacteri miktarının azaldığı ortaya konmuştur. Bu bulgu pouchitis'in pouch'da mikrofloranın bozulmasından ileri geldiğini düşündürmüştür. Antibiyotik tedavisine genellikle yanıt vermesi de bu bulguları destekler niteliktedir.

### Akut aktif pouchitis'de probiyotiklerle tedavi

*Lactobacillus rhamnosus* GG (4x10<sup>10</sup>cfu/gün eşit iki dozda) ile yapılan placebo (yalancı ilaç) kontrollü çalışmalarda bu probiyotiğin etkinliği gösterilememiştir. Pouch'da anaerobik ve aerobik bakteri konsantrasyonlarında da değişiklik saptanmamıştır. Fakat lactobacilli konsantrasyonunda bir artış ve olguların %40'ında *Lactobacillus* GG'nin kolonize olduğu saptanmıştır.

Laake ile arkadaşları 100 gramında 1x10<sup>10</sup>cfu hem *Lactobacillus* hem de *Bifidobacterium lactis*, 3.2 g protein, 1.5 g yağ, 4.3 karbonhidrat içeren süt ürününden günde 500 gram ve

rerek gerçekleştirdikleri çalışmada endoskopik skorda azalma saptanmakla birlikte histolojik ve Doppler flowmetry değerlendirmesinde, inflamasyonun probiyotik tedavisi ile değişmediğini saptamışlardır. Olguların %50'sinde pouch'da Lactobacilli konsantrasyonu artmış olarak saptansa bile probiyotik alımı kesildiği zaman Lactobacilli konsantrasyonu bazal değere düşmüştür. Bulgular akut aktif pouchitis'de probiyotiklerin etkili olmadığını ortaya koymaktadır. Yeni suşlar ile araştırmalara gereksinim vardır.

### Postoperatif pouchitis gelişiminin probiyotikler ile önlenmesi

Gionchetti ve arkadaşları pouch ameliyatından hemen sonra (1 hafta içinde) VSL#3 probiyotik karışımını (9x10<sup>11</sup>bakteri/gün) kullanarak yaptıkları placebo kontrollü çift kör randomize çalışmada 1 yıl sonra probiyotik kullananların %90'ında, placebo alanlarınsa %60'ında pouch normal bulunmuştur.

Probiyotiklerle elde edilen yarar istatistiksel olarak anlamlıdır. Bazal değerler ile karşılaştırıldığı zaman gaitada *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacilli*, *Bifidobacteria* konsantrasyonu artmıştır. Fakat bacteroides, koliform, clostridia, enterokok konsantrasyonu ise değişmemiştir. Placebo grubunda ise bazal değerlerde bir değişme saptanmamıştır. Bu bulgular pouchitis gelişiminin önlenmesinde probiyotiklerin yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

### Antibiyotik tedavisi ile remisyona sokulan pouchitis olgularında remisyona tedavisinde probiyotikler

Gionchetti ve arkadaşlarının bir ay ciprofloxacın 1g/gün + rifaximin 2g/gün vererek remisyona soktukları akut aktif pouchitis'li 40 olguda çift kör randomize, placebo kontrollü çalışmada probiyotik grubuna VSL#3 (3 gramlık 2 paket/gün) 9 ay verilmiş, 6 gram VSL#3 1.8x10<sup>12</sup> canlı liyofilize koloni forming unite (cfu)/gün olarak verilmiş. VSL#3'de *Lactobacillus*'un 4 suşu (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus*), *Bifidobacterium*'un üç suşu (*Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*) ve *Streptococcus salivarius subsp. thermophilus* bulunmaktadır. Placebo alan 20 olgunun %100'ünde nüks görülürken, VSL#3 alan 20 olgunun 17'sinde nüks görülmemiştir (%85). Remisyonda olan olgularda VSL#3 kesilince tümünde 4 ay

içinde nüks görülmüştür. Bu bulgular probiyotiklerin inflamatuar barsak hastalığı tedavisinde yeri olduğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalarda VSL#3 ile tedavi edilen olgularda gaita *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Streptococcus salivarius* konsantrasyonu artarken, *Bacteroides*, koliform, clostridia, enterokok, total aerob, anaerob konsantrasyonunda değişik-

lik saptanmamıştır. VSL#3 kesilince gaita *Lactobacilli*, *Bifidobacteria*, *Streptococcus salivarius* konsantrasyonları bazal değerlere düşmüştür. VSL#3 ile yapılan remisyonda tutma tedavileri diğer araştırmalar ile de teyit edilmiştir. Bulgular remisyona antibiyotik tedavisi ile girmiş olgularda idame tedavisinde probiyotiklerin etkili olduğunu göstermektedir.

#### Deneyisel modellerde probiyotiklerin etki mekanizmaları

Probiyotik türü/suş	Etki Mekanizması
VSL#3	Bariyer fonksiyonlarını güçlendirir.
Bifidobacterium breve Bifidobacterium lactis Lactobacillus casei Lactobacillus rhamnosus	Antikor teşekkülü artar. Hücre aracılıklı (Fagositik aktivite ve natural killer aktivite artar) dentrytik hücre fenotipi ve fonksiyonu değişir.
Bifidobacterium longum Lactobacillus acidophilus Lactobacillus fermentum	Antioksidatif (oksidatif ortamda yaşamları artar), Linoleik asid peroksidasyonunu inhibe eder, serbest radikalleri temizlerler.
Escherichia coli Nissle 1917 Lactobacillus casei shirota Lactobacillus reuteri	Patojenik suşların epitel hücrelerine tutunmasını önler.
Enterococcus faecium Lactobacillus acidophilus Lactobacillus paracasei Streptococcus bovis	Antimikrobiyal faktör (organik asitler, hidrojen peroksit, bacteriosin luminal pH'ı düşürür.)
Bifidobacterium animalis Bifidobacterium bifidum Bifidobacterium infantis Enterococcus faecalis Lactobacillus acidophilus Lactobacillus breve Lactobacillus casei Lactobacillus fermentum Lactobacillus reuteri Lactobacillus rhamnosus GG Lactobacillus salivarius	Sitokin teşekkülü (proinflamatuvarlarda artış veya azalma)
Bifidobacterium lactis Lactobacillus johnsonii Lactobacillus paracasei	Oral toleransın uyarılması ve devamlılığı (humoral ve sellüler yanıtları baskı altında tutarlar.)

## Crohn hastalığı tedavisinde probiyotikler

Crohn hastalığının tedavisinde probiyotiklerin yerini gösterecek randomize, kontrollü çalışmalar yeterli değildir. Akut Crohn hastalığında *Lactobacillus GG* ve *Lactobacillus salivarius UCC118* kullanılmış ve sonuçlar umut verici olmakla birlikte yeterli değildir. Yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Malchow ve arkadaşları steroid ile remisyona giren olgularda *Escherichia coli Nissle 1917* ve placebo etkisini araştırmışlardır. Bir yıl *E. coli Nissle 1917* kullananların %70'i remisyonda kalırken bir yıl placebo alanların %30'u remisyonda kalmıştır.

Guslandi ve arkadaşları ise tıbbi tedavi ile remisyona girmiş Crohn olgularında *Saccharomyces boulardii*'yi remisyonda tutmak için idame tedavisinde denemişlerdir. Bir grup idame tedavisi olarak günde 3x1g/gün mesalamin alırken diğer gruplara mesalamin 2x1g/gün ve *Saccharomyces* 1g/gün 6 ay verilmiştir. Yalnız mesalamin alanların %38'i remisyonda kalırken mesalamin ve *Saccharomyces boulardii*'yi birlikte alanların %94'ü remisyonda kalmıştır. Bulgular umut verici olmakla birlikte yeni verilere gereksinim vardır.

## Cerrahi girişimle remisyona sağlanan crohn olgularında nüksü önlemek için idame tedavisinde probiyotikler

*Lactobacillus GG* ile yapılan çalışmalar olumlu sonuç vermiştir. Tek probiyotik yerine farklı probiyotiklerin kombinasyonu ve farklı suşlar ile yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Campieri ve arkadaşları postoperatif nüksü önlemek için bir gruba mesalamine 4 g/gün, diğer gruba 3 ay 1.8 g/gün rifaxime, takiben VSL#3 6x10<sup>11</sup>cfu/gün 9 ay vermişler. Antibiyotik ve VSL#3 alanların %80'i remisyonda iken, mesalamin alanların %60'ı remisyonda kalmıştır. VSL#3 ile elde edilen sonuçlar yalnız metranidazol ile elde edilen sonuçlara benzemektedir. VSL'de 8 farklı suş vardır (*Bifidobacterium breve*, *B. longum*, *B. infantis*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus acidophilus*, *L. plantarum*, *L. casei*, *L. bulgaricus*).

## ÜLSERATİF KOLİTİS VE PROBİYOTİK TEDAVİ

Akut aktif ülseratif kolitis'te Rem Backen ve arkadaşları bir gruba prednisolone 3 ay-gentamicin 80 mg 3x1/gün/1 hafta ve *E. coli Nissle 1917* (1x10<sup>11</sup>cfu/gün) diğer gruba prednisolone 3 ay - gentamicin 80 mg 3x1/gün/1 hafta ve mesalamine (Asacol) 1.2 g/gün vermişler. Non-patojenik *E. coli* grubunda remisyona giriş %68, mesalamin grubunda %75 bulunmuştur. Remisyona giren olgularda *E. coli* ve mesalamine devam

edilmiş, 12 ayın sonunda mesalamin grubunda remisyona %25, *E. coli* grubunda %26 bulunmuştur. Ülseratif koliti remisyonda tutmada probiyotik ve mesalamin farklılık göstermemiştir.

Fedorak ve arkadaşları mesalamine yanıt vermeyen hafif ve orta şiddetteki ülseratif kolitisli olgularda VSL#3 ile başarılı sonuçlar bildirmişlerdir.

Guslandi; kortikosteroidi iyi tolere edemeyen hafif ve orta şiddetli ülseratif kolitisli olgularda mesalamine (3g/gün) tedavisinde iken nüks görülen olgularda *Saccharomyces boulardii*'yi 3x250 mg/gün 4 hafta vererek %68 remisyona bildirmektedir.

Gerçek probiyotik alanının biraz dışında olmamakla birlikte Borody ve arkadaşlarının araştırma sonuçları konuyla ilgili bilgilerimize yeni açılımlar sağlamaktadır. Klasik ülseratif kolitis tedavilerine (kortikosteroid, immunsupresiv, 5 ASA) yanıt vermeyen 6 olguya fekal bakteriyoterapi (fekal enema) uygulanmıştır. Gaita, bağıştta bulunan sağlıklı kişilerden temin edilmiştir. Fekal lavman, bağıştta bulunan sağlıklı kişilerin taze gaitası-serum fizyolojikte (NaCl%0, 9) hazırlanmıştır. Fekal lavman günde bir kez olmak üzere 5 gün ardsıra yapılmıştır ve lavman içeriği 6-8 saat hasta tarafından içeride tutulmuştur. Bu hastalara yüksek oranda fiber içeren diyet verilerek lavman ile verilen bakterilerin çoğalmasını uyarılmıştır.

Bu tedavinin uygulandığı 6 olgu yaklaşık 4-6 hafta sonra kulllanmakta olduğu ilaçları tamamen bırakmışlardır. 1-13 yıllık takiplerde ülseratif kolitisin endoskopik histolojik, klinik nüksünü gösteren hiçbir bulguya rastlanmamıştır. Bu olguların hiçbirinde nüksü önlemek için idame tedavisi kullanılmamıştır. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalar bu verileri teyit ederse tedavide yeni bir çağ yaşanacaktır. VSL#3 acil dışkılama ihtiyacını, sıklığını, diyareyi azaltır. Kolonda mukozal bariyeri güçlendirip, permeabiliteyi azaltmaktadır.

## REMİSYONDA ÜLSERATİF KOLİTİSDE NÜKSÜN ÖNLENMESİNDE PROBİYOTİK

Kruis ve arkadaşları inaktif ülseratif kolitisli olgularda *E. coli Nissle 1917* (5x10<sup>10</sup>cfu/gün) ile mesalamine (Salofalk) 3x500 mg/gün karşılaştırmışlar ve 3 ayın sonunda mesalamine grubunun %89'u remisyonda iken *E. coli Nissle 1917* grubunun %84'ü remisyonda imiş. Remisyonda tutmada birbirlerine üstünlüklerinin olmadığı görülmüştür. Venturi ve arkadaşları



VSL#3'ün remisyonadaki olgularda nüksü önlediğini ve 1 yıllık kullanımda olguların %75'inde nüks görülmediğini bildirmişlerdir.

Ishikawa ve arkadaşları remisyonunda olan ülseratif kolitli olgularda nüksü önlemek için Bifidobacteria-fermente süt kullanmışlardır. Kullandıkları fermente süt-YAKULT canlı *Bifidobacteria breve*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Lactobacillus acidophilus* (1x10<sup>10</sup>cfu 100 ml'de/gün) içermektedir. 12 ay her gün 100 ml bu üründen vermişler ve 12 ayın sonunda olguların %73'ünde remisyon devam ederken placebo alan grubun %10'u remisyonunda imiş. Klinik remisyonunda anlamlı fark saptanmakla birlikte kolonoskopik bulgularda bir yıl sonunda fark saptanmamıştır. VSL#3 yüksek etkinliği olan bir probiyotiktir. Tek dozunda 450 milyar bakteri vardır (yararlı bakterilerden 8 farklı suş içerir).

## GENETİK MÜHENDİSLİK ve PROBİYOTİK

Probiyotik bakterilerde genetik değişiklikler yapılarak tedavide kullanılabilir ürünleri sentez ve sekrete etmeleri artık gündeme girmiştir. *Lactococcus lactis*'deki thymidylate sentetaz gen, sentetik human IL-10 geni ile yer değiştirilerek Thymidylate sentetaz negatif insan IL-10 pozitif *Lactococcus lactis* suşu elde edilmekte, bu da IL-10 salgılamaktadır. Anti-inflamatuvar bir sitokin olan IL-10 yüksek konsantrasyonda mukoza yüzeyine geçince kolit oluşmasını da önlemektedir. Hayvan deneyleri başarılı sonuç vermiş olsa da modifiye edilmiş bu probiyotikler pilot çalışmalarda etik kurallara uyularak kullanılmaktadır. Probiyotikler "Trojan horses" gibi kullanılmakta ve yararlı ürünlerini ev sahibi lehine üretmektedirler.

İnflamatuvar barsak hastalığı gelişmesine genetik olarak yatkın kişilerde luminal bakteriye yanıt olarak gelişen immüno-lojik yanıt sürecinde luminal flora merkezi rol oynamaktadır. Hem hastalığın başlamasında hem de sürüp gitmesinde, inflamasyonun başlamasında, intestinal mikrofloradaki dengesizlik dikkati çekmektedir. Agresif bakterilerin protektif suşlara karşı hakimiyet kurduğu anlaşılmaktadır. Ülseratif kolitiste kolon biyopsi örneklerinde *Lactobacilli* konsantrasyonunun belirgin şekilde azaldığı, Crohn hastalığında *Bifidobacteria*'nın fekal konsantrasyonunun azaldığı, pouchitis'li olgularda *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria* konsantrasyonunun azaldığı bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. İntestinal floranın yararlı protektif bakteriler aleyhine bozulması haklı olarak

probiyotiklerin kullanımını gündeme getirmektedir.

1900'lü yılların başlarında Nobel ödüllü Rus bilim adamı La-ureate Elie Metchnikoff bir hipotez ileri sürdü. Ona göre intestinal florada yüksek konsantrasyonda *Lactobacilli* bulunması hem sağlıklı yaşam hem de uzun ömürlü olmak için gereklidir.

Probiyotik terimini ilk kez 1965'te Lilly ve Stilwell çiflik hayvanlarında intestinal mikrobiyal dengeye katkıda bulunan madde ve organizmalar için kullanmışlardır. Günümüzde belli miktar alındığı zaman yararlı etkileri olan canlı organizmalar için kullanılmaktadır. Birçok kaynaktan probiyotik bakterileri almaktayız, bunların başlıcaları fermente besin maddeleri (fermente süt, yoğurt, peynir, fermente sebzeler turşu vs), insan ağız florası, intestinal ve vaginal flora orijinli ve paketlenmiş veya kapsüllenmiş tedavi edici ürünlerdir. Tedavi edici probiyotik ürünler tıbbi besin (medical food) olarak kabul edilmekte olup hekim tavsiyesi ve gözetiminde tüketilmesi önerilmektedir.

## PROBİYOTİKLER GÜVENLE TÜKETİLEBİLİR Mİ?

Bilinçli olarak tüketilen *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria* içeren ürünlerin herhangi bir risk taşıdığını gösteren delil yoktur. Probiyotiklere bağlı, enfeksiyon oldukça nadir görülmektedir. Enfektif endokardit ve bakteriemi olgularının %0,4-0,05'inde sorumludurlar. Geçen 30 yıl içinde *Lactobacillemialı* 180 olgu bildirildi, 69 enfektif endokarditis olgusu *Lactobacilli*yle ilişkili görüldü. Finlandiya'da probiyotik ürünler yaygın şekilde kullanılmaktadır, fakat kullanılan probiyotiklere bağlı fırsatçı enfeksiyonlarda bir artış görülmemiştir. Probiyotiklere bağlı nadir olarak bildirilen enfeksiyonlar immün yetmezliği olan ya da altta yatan ciddi hastalığı olan olgularda saptanmaktadır. Ciddi hastalığı olan ve immün yetmezliği olan olgularda dikkatli olmak gerekir. *Lactobacilli* ve *Bifidobacteria* içeren probiyotik ürünler bu grup hastalarda ve çocuklarda güvenli görülmektedir.

Sağlıklı kişilerde probiyotik bakteriler önemli bir sorun yaratmasa da yine de dikkatli olmakta yarar vardır. Probiyotikler genellikle majör antibiyotiklere duyarlıdır. Nadir de olsa antibiyotiklere direnç söz konusudur. Probiyotikler immün yetmezliği olan olgularda, yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda, aktif ülseratif kolitli olgularda, akut hemorajik pankreatitis olgularında kullanılmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-9.
2. Laake KO, Line PD, Aabakken L et al. Assessment of mucosal inflammation and circulation in response to probiotics in patients operated with ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2003; 124: 1202-9.
3. Malchow HA. Crohn's disease and Escherichia coli. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 653-8.
4. Rembacken BJ, Snelling AM et al Non-pathogenic Escherichia coli versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis. *Lancet* 1999; 354: 635-9.
5. Fedorak RN, Gionchetti P, Campieri M et al. VSL#3 probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003; 124: A: 377.
6. Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of Saccharomyces boulardii in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 697-8.
7. Borody TJ, Warren EF, Leis S et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterology* 2003; 37: 42-7.
8. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *GUT* 2004; 53: 108-14.
9. Kruis W et al. Double-blind comparison of an oral E. coli preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 853-8.
10. shikawa H et al. Randomized controlled trial of the effect of bifidobacteria-fermented milk on ulcerative colitis. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 56-63.
11. Fedorak RN, Madsen KC. Probiotics and management of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10; 3: 286-98.
12. Campieri M, Gionchetti P. Probiotics in Inflammatory Bowel Disease: New insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative? *Gastroenterology* 1999; 116: 1246-60.
13. Madsen KL, Dogle JS, Jewell LD, et al. Lactobacillus species prevents colitis in interleukin 10-gene-deficient mice. *Gastroenterology* 1999; 116: 1107-14.
14. Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Impact on the composition of the fecal flora by a new probiotic preparation; preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13; 1003-108.
15. Bibiloni et al. VSL#3 probiotic mixture induces remission in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1539-46.
16. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202-9.
17. Rioux KP, Fedorak RN. Probiotics in the treatment of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 260-3.
18. Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang MLK. Probiotic use in clinical practice; what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1256-64.
19. Besselink MGH, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 651-9.



## ÜNİVERSİTELERİN YÜKSELİŞİ

Salerno Okulu'ndan 11. yüzyıl elyazması resimler, hemoroit (basur) ve bunun polipleri için uygulanan cerrahiye ve kataraktın indirilmesini gösteriyor. *British Library, Londra*