

PROBİYOTİK, PREBİYOTİK ve SİNBİYOTİKLER

Murat GÜLMEZ*

Abamüslüm GÜVEN*

Geliş Tarihi : 15.10.2001

Özet: Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotikler çoğunlukla bağırsağın yararlı mikroflorasını güçlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra bir çok hastalıkta tedavi edici veya koruyucu etki yaptığı bildirilmektedir. Konu üzerindeki ilgi giderek artmakta ve bu ürünlerin kullanımı da yaygınlaşma eğilimindedir.

Bu derlemede probiyotik, prebiyotik ve bunların kombinasyonundan oluşan sinbiyotikler mevcut bilgiler ışığında tartışılmaya çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Probiyotik, prebiyotik, sinbiyotik.

Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics

Summary: Probiotics, prebiotics and synbiotics are mostly consumed for strenghtening of friendly microflora of gut. Besides, it has been stated that they threats or protects against many illness. Interests on the subject and consumption of these products are presumeably increasing.

It is intended to discuss on prebiotic, probiotics and synbiotics in that article by evaluation of available publications.

Key words: Probiotic, prebiotic, synbiotic.

GİRİŞ

Amerika gıda endüstrisi yılda 500 milyar \$ işlem hacmine sahiptir. Bunun 134 milyar \$'lık kısmı cranberry (*Vaccinium macrocarpum* bitkisi) suyu, yeşil çay gibi doğal fonksiyonel gıdalar, özel gıdalar, katkı maddeleri, özel formülasyonlar, tıbbi gıdalar, besin değeri artırılmış gıdalar ve gıda özellikli ilaçlara aittir¹. Probiyotikler (daha çok probiyotik fermente süt ürünleri) ve prebiyotiklerin özellikle Amerika, Avrupa ve Japonya gibi gelişmiş ülkelerde yaygın olarak kullanıldığı bildirilmektedir². Ülkemizde ise bu ürünlere ilgi yeni oluşmaya başlamıştır.

Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotiklerin sağlık üzerine olan muhtemel veya kesin etkilerini düşününce doğal veya doğala özdeş gıdalar tüketerek sağlıklı ve dengeli beslenme ile sağlığı korumak cazip bir düşünce olabilir. Bu nedenle bu ürünlerin tüketiminin yaygınlaştırılması, sağlığı korumada ve gereksiz ilaç kullanımını önlemede etkili olabilir.

PROBİYOTİK, PREBİYOTİK ve SİNBİYOTİKLER

1. Probiyotikler: Probiyotiklerin tanımı çeşitli şekillerde yapılmıştır. İlk olarak Fuller tarafından 1989 yılında "konakçı hayvanın bağırsak dengesini düzelten canlı mikroorganizma içeren yem" olarak tanımlanan probiyotik terimi 1992 yılında Havenaar ve Huis in't Veld tarafından "insan ve hayvanda yararlı mikrofloranın yararını artıran tek veya karışık

canlı mikroorganizma kültürü" olarak genişletilmiştir. Son olarak 1998 yılında Guarner ve Schaafsman tarafından "sağlıklı yaşamayı temin etmenin ötesinde belirgin bir sağlık kazancı sağlayan belirli sayıdaki canlı mikroorganizma" olarak tanımlanmıştır¹.

Probiyotik ürün, vücut için yararlı mikroorganizma ilave edilmiş gıdalara verilen addır. Günümüzde probiyotik yoğurtlar ve liyofilize kültür preparatlar ticari olarak üretilmektedir. Gelecekte probiyotik et ürünlerinin de üretilebileceği umulmaktadır². Ticari probiyotikler genellikle *Bifidobacterium* ve *Laktobacillus* karışımından ibarettir. Ancak bazıları *Saccharomyces* gibi mayaları da içermektedir. *Bifidobacterium*'lar üzerinde özellikle durulmaktadır. Bu bakteriler normal flora içerisinde karbonhidratları konakçının doğrudan kullanacağı şekilde indirger. Süt dönemi bebeklerinin bağırsak florasının %95'ini oluşturan bu etkenler bebeği hastalıklardan korumada rol oynar. Bu etkenler aynı zamanda suda eriyen vitaminleri de sentezler³.

Pratikte probiyotikler zayıf immun sistem, yüksek kolesterol, romatoid artrit, kanser, laktöz intolerans, atopik dermatitis, Chron's disease, ishal, kabızlık, kandidiyazis ve üriner sistem hastalıklarında sağaltıcı ve profilaktik olarak kullanılmış veya denenmişlerdir⁴. Genellikle probiyotik mikroorganizmaların güvenilir ve dost mikroorganizmalar olduğu kabul edilmektedir. Ancak, bazılarının kolonun normal florası içerisinde yer almasına rağmen, başka nedenlerle meydana gelen hastalıklar esnasında enfeksiyon yapabileceği de bil-

* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Besin Hijyeni ve Teknolojisi Anabilim Dalı, Kars-TÜRKİYE

dirilmiştir³.

En iyi bilinen ve üzerinde en çok çalışılan probiyotikler şunlardır⁵: *Lactobacillus*'lar (*Lactobacillus acidophilus*, *L. casei*, *L. delbrueckii subsp. bulgaricus*, *L. reuteri*, *L. brevis*, *L. cellobiosus*, *L. curvatus*, *L. fermentum*, *L. plantarum*), Gram pozitif koklar (*Lactococcus lactis subsp. cremoris*, *Sterptococcus salivarius subsp. thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *S. diacetylactis*, *S. intermedius*), Bifidobacterium'lar (*B. bifidum*, *B. adolescentis*, *B. animalis*, *B. infantis*, *B. longum*, *B. thermophilum*).

1.1. Probiyotiklerin etki mekanizması: Hayvanların, özellikle omurgalıların bağırsak içeriğinde yaklaşık olarak 10^{12} kob/g oranında ve yüzlerce tür bakteri ortaklaşa veya yarış içerisinde yaşamaktadır. Sindirim sistemi florası beslenmede ve sağlıkta kritik rol oynar. Bağırsak bakterileri temel besin öğelerini yararlı hale dönüştürürken gaz vb. yan ürünler de meydana gelir. Anaerob mekanizma ile gerçekleşen fermentasyon, bireyin günlük enerji ihtiyacına katkıda bulunurken, bu olaylar sonucunda oluşan bir takım zararlı ürünler de bir seri akut ve kronik bağırsak rahatsızlıklarına zemin hazırlar. Bazen de bağırsağa ulaşan patojen bakteriler bağırsak florası arasındaki dengeyi bozar. Sürekli bozulmaya yatkın olan dengenin tekrar kurulması için probiyotiklerden yararlanılmaktadır⁶.

Probiyotikler insan bağırsağındaki bakterilerin, özellikle de patojen bakterilerin kolonizasyonunu önleyerek bağırsak rahatsızlıklarını gidermede etkili olan birçok mekanizmayı harekete geçirirler. Bu mekanizmalar aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır⁷.

a. İnhibitör maddelerin üretilmesi: organik asit, hidrojen peroksit ve bakteriyozinlerden ibaret olan bu inhibitör maddeler, hem Gram negatif hem de Gram pozitif bakterilerin bağırsağa tutunmasını engellerler.

b. Diğer bakterilerin tutunacağı adezyon bölgelerini kompetitif inhibisyon suretiyle tutarak etkili olurlar.

c. Kompetitif olarak besinleri patojen bakterilerden çalarlar (ancak bu etki *in vivo* ortamda doğrulanmamıştır).

d. Toksin reseptörlerini yıkımlarlar.

e. İmmun sistemi güçlendirirler.

Lactobacillus'ların fermente ürünlerdeki rolü ve güvenirliliği henüz tam olarak araştırılmamıştır. Bu etkenlerin prezervatif etkisi, ürettikleri antimikrobiyel etkili organik asitler (laktik asit, asetik asit ve formik asit), hidrojen peroksit, diasetil, asetaldehit ve bakteriyozinlerden kaynaklanmaktadır. Bakteriyozinlerin ısıya dirençli oldukları ve nötr pH'da optimum aktivite gösterdikleri, bazı Gram pozitif patojen bakterilere (*S. aureus*, *B. subtilis*, *L. monocytogenes*, *C. perfringens* sporları) karşı inhibitör etki yaptığı, ancak bak-

teriyozinlerin α -kemotripsin, protein-K, tripsin, pronaz, pepsin ve papain tarafından inaktive edildiği; lipaz, lizozom ve katalazdan etkilenmediği belirtilmiştir⁸.

Probiyotiklerin immunostimülatör etkilerinin bağırsağa adezyon yeteneğine bağlı olduğu, bu yeteneğin de hücre duvarında bulunan teikoik asit ve lektin benzeri maddelerden kaynaklandığı belirtilmiştir⁹.

B. longum (ATCC 15708) ve *L. acidophilus* (ATCC 4356)'un 10^9 'uk dozunun %28-48 oranında linoleik asit peroksidasyonunu önlediği, 4-nitrofenil-N-oksit (4NQO)'in sitotoksik etkisinin *B. longum* tarafından %90 oranında ve *L. acidophilus* tarafından ise %50 oranında önlediği, her iki etkenin de plazma lipid peroksidasyonunda %11-29 oranında azalma sağladıkları bildirilmiştir¹⁰.

Probiyotik etkenin türü kadar, izole edildiği kaynak da önemli bulunmuştur. İnsandan elde edilen enterokok suşlarının %60-82'sinin bakteriyozin üretmesine karşın bu oran hayvanlardan elde edilenlerde % 28-39 olarak tespit edilmiştir. İnsan dışkısından elde edilen 15 adet vankomisin dirençli suştan sadece bir tanesinin bakteriyozin üretmesine karşın hayvan dışkısında elde edilenlerde bu durum %44 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada bakteriyozin üretimi ile direnç oluşumu arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmüştür¹¹.

Probiyotikler çoğu zaman salgıladıkları kimyasal maddelerle patojen etkenlere etki ederler. Bunlardan en iyi bilineni bir bakteriyozin olan Nisindir. Nisin, bakterilerin hücre duvarındaki lipid II prekürsörlerini etkileyerek por oluşumuna neden olur. Ancak bu durumda bakterinin vankomisine direnç geliştirmesi riski ortaya çıkar. Bir başka bakteriyozin olan Laktokoksin 972 de bakterilerin hücre duvarı oluşturmalarını engeller. Pediyoisin ise *L. monocytogenes*'te şeker transport sistemini bozar⁴.

Günde *L. acidophilus* L1 içeren 200 ml fermente süt tüketen hiperkolesterolemik bireylerde kolesterol düzeyi %2.4-3.2 oranına düşmektedir. Her %1'lik kolesterol azalmasının da kalp hastalıkları riskini %3 oranında azalttığı görüşüne göre, bu riski % 6-10 oranında azalttığı anlamına geldiği bildirilmiştir (12).

1.2. Probiyotiklerin yararları: Probiyotiklerin ve prebiyotiklerin fonksiyonel etkileri ve varılan kanılar üzerinde yapılan araştırmalar Roberfroid² tarafından Tablo 1'de olduğu gibi bildirilmiştir.

Alander ve ark.¹³, *L. rhamnosus* GG ile fermente

Tablo 1. Probiyotiklerden ve prebiyotiklerden beklenen ve elde edilen yararlar.
Table 1. Benefits handled and proposed from probiotics and prebiotics.

Fonksiyonel etki	Probiyotik/Prebiyotik	Hastalık riskini azaltma	Probiyotik/Prebiyotik
Laktoz intolerans	Güçlü/Bilinmiyor	İshal	Ümit verici/Bilinmiyor
İmmunostimulasyon	Şüpheli/Bilinmiyor	Kabızlık	Bilinmiyor/Ümit verici
Fekal mutagenesis	Şüpheli/Bilinmiyor	Kolon kanseri	Şüpheli/Şüpheli
Hipokolesterolemi	Etkisiz/Şüpheli	Osteoporosis	Bilinmiyor/Bilinmiyor
Hipolipidemi	Bilinmiyor/Ümit verici	Lipide bağlı kronik hastalıklar	Muhtemelen azaltmıyor/ Bilinmiyor
Ca.'dan yararlanma	Bilinmiyor/Ümit verici		

edilen buğdaydan üretilen bir içeceği (whey drink) bir grup insana 12 gün süreyle içirdikten sonra suşun bağırsakta kolonize olduğunu biyopsi ile tespit etmişlerdir. Araştırmacılar, uygulama kesildikten bir hafta sonra kolonizasyonunun giderek son bulduğunu vurgulamışlardır. Biogurge ve ark.¹⁴ ise, *Bacillus CIP 5832* suşunun köpek bağırsağında kolonize olduğunu, dışkıda 2-4. günlerde sayıca pik yaptığını, uygulama kesildikten 3 gün sonra dışkıda etkenin çekildiğini bildirmişlerdir. *L. johnsonii* Lal içeren fermente bir süt ürünü ile 10⁷ kob/g düzeyinde etken alındığında hastalarda akciğer yangısı üzerinde olumlu etki yaptığı ve fagositik aktiviteyi artırdığı, ancak bu etkiye rağmen etkenlerin dışkıyla atılma oranının düşük olduğu, bunun ise etkenlerin bağırsakta kolonize olmadığı anlamına gelmeyeceği bildirilmiştir¹⁵.

Pessi ve ark.¹⁶, oral yolla *Lactobacillus GG* verdikleri ratların bağırsaklarında hem makromoleküllerin transferinin düzenlendiği hem de gıdaların içerdikleri antijenlerin adjuvant benzeri özellikleri (hidrolize olmayan antijenler) ve immunosupresif özellikleri (hidrolize antijen) ile neden oldukları bağırsak hasarını önlediğini bildirmişlerdir.

Bakteriyel toksinler yeni doğanlarda %10 oranında ishale neden olur. Bu durumu önlemede süt ile alınan maternal antikolar, hormonlar, enzimler, asitler ve vitaminler rol oynarken, *Lactobacillus*'lar gibi probiyotiklerin de bağırsak duvarının patojen etkenlerden korunmasına yardımcı olduğu ve diyare süresini 2.4 günden 1.4 güne düşürdüğü bildirilmiştir⁵. *B. animalis*'in ratlarda çinko yetmezliğinden kaynaklanan bağırsak hasarını önlediği belirtilmiştir¹⁷. Guerin-Dannan ve ark.¹⁸, geleneksel yoğurtlara kıyasla *S. thermophilus* ve *L. bulgaricus*'a ilave olarak *L. casei* içeren yoğurtların, β -glukosidaz etkisinin arttığı ve bebek beslenmesinde daha yararlı olduğu bildirilmiştir. Arjantin Fersco peynirine de probiyotik kültür katılarak ürüne bu özellik kazandırılmıştır¹⁹. Oumer ve ark.²⁰, farklı starter kültürlerle olgunlaştırılan peynirlere bakteriyozin üreten *E. faecalis* INIA4 suşunu ilave etmişler ve 45 günlük olgunlaştırmanın sonunda hidrofobik peptitlerde azalma, serbest amino asit

düzeyinde %1.8-2.17 oranında artış olduğunu ve duysal muayenelerde kontrol grubuna göre daha fazla puan aldığını bildirmişlerdir.

Bazı bakterilerin genetik materyalleri değiştirilerek metabolik aktivitelerine yön verilmektedir. Örneğin, *L. johnsonii* Lal ve N312 suşlarının laktat dehidrojenaz geni (ldhD)'nin inaktive edilmesi sonucunda etkenlerin laktozdan %40-60 oranında D ve L-laktat oluşturma yeteneği kaybettirilmiş ve bunun yerine etkenin asetaldehit, diasetil ve asetoin ürettiği görülmüştür²¹.

İnvitro ortamda yapılan araştırmalarda probiyotik kültürlerin bağırsak ve gıdanın yararlı florası ile rekabete girmediği bildirilmiştir. Yapılan bir araştırmada fekal flora probiyotiklerin adezyonuna engel olmamış²², bir diğer araştırmada da yoğurt içerisine katılan probiyotik kültür (*Bifidobacterium*'lar) ile doğal flora arasında antagonistik etki meydana gelmediği belirtilmiştir²³. Carino ve ark.²⁴, *S. equorum* WS2733 suşunun salgıladığı Mikrosin P1'in peynirlerin olgunlaşma aşamasında *L. monocytogenes*'i inhibe ettiğini bildirmişlerdir. *Carnobacterium piscicola*'nın ürettiği piskikolin 126 da nisin gibi antibakteriyel etki göstermiştir. Bu madde Camambert peynirinde florayı etkilemeksizin *L. monocytogenes* sayısını izole edilemeyecek düzeye (<100 adet) düşürmüştür. *E. coli* J02 ve J03 suşlarının ürettiği mikrosin J25 hem invitro hem de tavuk bağırsağında *S. enteritidis*'in üremesini önlediği bildirilmiştir²⁵.

1.3. Probiyotiklerin taşınması gereken özellikler: Et-kili ve yararlı probiyotik seçiminde aranan kriterler şöyle özetlenmiştir⁶: a. Suşun orijini; orijin ile uygulanan kaynağın aynı olması adaptasyonu kolaylaştırabilir. b. Güvenlik; suşun antibakteriyel direnci nakletmeyeceği konusunda güvenli olması gerekir, c. Yaşama kabiliyeti; suşun yaşama kabiliyetini belirleyen adezyon yeteneğinin güçlü olması ile asit ve safra ortamına direncinin iyi olması, d. Dayanıklılık; sindirim sisteminde meydana gelen olaylardan etkilenmemeli, e. Duyusal özellikleri; gıdalara

Tablo 2. Sindirilemeyen oligosakkaritlerin fizyolojik önemi ve sağlık üzerine etkileri¹.
Table 2. Physiological importance and health benefits of undigestible oligosaccharides.

Fizyolojik etki	Sağlık üzerine etkisi
Kolon bakterilerinin karbonhidrat metabolizmalarını düzenyerek bakteri sayısında, kısa zincirli yağ asitlerinde ve gazlarda artışa neden olurlar.	Kısa zincirli yağ asitleri bağırsak epitelinin enerji kaynağı olurken farklılaşma da kontrol altına alınır, ancak gaz birikimi problem olabilir ve lakzatif etki de meydana gelir.
Kalın bağırsakta Bifidobakterium'ların ve laktik asit bakterilerinin selektif üremesini sağlarlar.	Bu bakteriler de patojenlerin tutunmasına karşı direnç oluştururlar.
Ağız florası tarafından hidrolize edilmezler	Diş çürümesini önlerler
Glisemik değildirlir	Diabetik hastalar özellikle kullanırlar
İmmun fonksiyonları spesifik olmayan yolla artırılır	Enfeksiyonlara karşı direnç gelişmesine katkıda bulunurlar
Karsinojen metabolizmayı bozarlar	Antikarsinojenik etki gösterirler
Karaciğerden çok düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterollerini ve serum trigliseritlerin sentezini azaltır	Koroner kalp hastalıklarına karşı etkili olurlar
Mg ve Ca emilimini artırır	Osteoporosise karşı etkili olurlar

ilave edildiğinde kaliteyi düşürmemeli, f. Mikrobiyolojik özellikleri; gastrointestinal mikrobiyel ekosistemde yaşayabilmeli, g. Tüketici üzerindeki etkileri; bağırsakta kanamaya neden olmamalı veya bağırsak doğal geçirgenliğini bozmamalı, h. Tutunma; bağırsağa tutunma ve bağırsakta yaşama kabiliyeti iyi olmalıdır, i. Patojenler üzerine etkisi; ürettikleri asit veya bakteriyozin yardımıyla veyahut kompetitif etkiyle patojenler üzerinde inhibitör etki yapmalıdırlar, j. Metabolik aktiviteyi düzenleme; örneğin prokarsinomu inaktive etme gibi özellikleri bulunmalı, k. İmmunomodülasyon; gıda allerjenlerine ve patojenlere karşı savunmayı güçlendirebilmelidirler.

Collins ve Gibson⁵'a göre de etkili bir probiyotik şu niteliklerde olmalıdır: a. Konakçıya bir gıdadan daha fazla yarar sağlamalıdır, b. Patojen ve toksijenik olmamalıdır, c. Yüksek sayıda canlı etken içermelidir, d. Bağırsakta yaşama ve metabolize edici yetenekte olmalıdır, e. Depolama ve kullanma süresince canlı kalmalıdır, f. İyi duyuşsal nitelikler sağlamalıdır, g. Benzer konakçıdan elde edilmiş olmalıdır.

2. Prebiyotikler: Prebiyotik terimi Gibson ve Roberfroid tarafından, "kolon bakterilerinden birinin veya az bir kısmının çoğalmasını ve/veya aktivitesini etkileyerek yararlı bir etki oluşturan, sindirilemeyen gıda katkı maddesi" olarak tanımlanmıştır¹. Monocotyledonous ve dicotyledonous familyasından birçok bitki inülin sentezlemektedir. İnülin, buğday, soğan, muz, sarımsak ve pirasada bulunur². Günümüzde üzerinde çalışılanlar ve gıdalara katkı maddesi olarak katılanlar inülin tipi fruktanlardır. Bunlar, nativ inülin, enzimle hidrolize edilen inülin ve fruktooligosakkaritlerdir. Chicorium intybus (hindiba, frenk salatası, güneyik)'den elde edilen fruktanlardan olan oligo fruktoz (raftiloz) ve inülin (raftilin) kolonun yararlı florasını oluşturan Bifidobakterium'ların üremesini stimüle ederek prebiyotik nitelik gösterirler

²⁶. Fruktooligosakkaritler haricinde laktuloz, soya fasulyesi oligosakkaritleri, izomaltooligosakkaritler, glukooligosakkaritler ve ksilooligosakkaritlerin de prebiyotik etkilerinin invivo ve invitro olarak denendiği bildirilmiştir⁶.

Üzerinde en çok çalışılmış prebiyotikler Fruktooligosakkaritler (FOS) ve; oligofruktoz, neoşeker, inülin, galaktooligosakkaritler (GOS); laktuloz, laktitoldur⁵.

Prebiyotiklerin etki mekanizması: İnülin tip fruktanlar şeker ve yağ (sadece inülin) yerine, tekstür kazandırıcı, stabilize edici veya tat verici olarak fermente süt ürünlerine, jellere, dondurma benzeri yiyeceklere ve ekmek, pasta, bisküvi gibi ürünlere, ekmeğe sürülerek tüketilen gıdalara ve bebek mamalarına katılmaktadır². Başlıca prebiyotiklerden olan sindirilemeyen oligosakkaritlerin fizyolojik önemi ve sağlık üzerine olan etkileri şöyle açıklanmıştır³.

3. Sinbiyotikler: Sinbiyotik terimi, probiyotik ve prebiyotik kombinasyonuna verilen addir²⁷. Sinbiyotikler üzerinde yapılan çalışmalarda, bu kombinasyonun sağlık üzerine bir çok olumlu etkilerinin olduğu ortaya konulmuştur.

Ratların bağırsağında yapay olarak meydana getirilen kanser kök hücrelerinin hayvanlara yedirilen oligofruktoz ve inülin ile birlikte B. longum vermekle kanser gelişiminin ciddi boyutta baskılandığı görülmüş ve bu konu üzerinde daha detaylı araştırma yapılarak kolon kanserine karşı bu sinbiyotik etkiden yararlanılması önerilmiştir²⁸. Gallaher ve Khil²⁹ tarafından yapılan benzer bir araştırma da araştırmacılar insanların diyetleriyle günde %2 oranında oligofruktoz ve 10⁸ kob dozda Bifidobakterium almalarının yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Brown

ve ark.³⁰ ise, domuz beslemede nişasta amilozu ve *B. longum* kombinasyonundan yararlı sonuçlar almışlardır.

Nisin ve laktisin gibi bakteriyozinlerin sodyum sülfat ve sodyum laktat gibi organik asitlerle kombine edildiklerinde *S. kentucky* ve *L. innocua* üzerinde daha fazla inhibitör etki gösterdiği ve toplam bakteri sayısında azalmaya neden olduğu bildirilmiştir³¹.

En iyi bilinen sinbiyotikler Bifidobacterium'lar+FOS, Laktobacillus'lar+laktitol ve Bifidobacterium'lar + GOS kombinasyonlarıdır.

GÜVENİRLİK VE YASAL DÜZENLEMELER

Amerika, Avrupa ve Asya'da ülkesinde Lactobacillus'lar kullanılarak elde edilen probiyotik ürünlerin kullanımına karşı yasal bir kısıtlama bulunmamaktadır³². Yine de özellikle genetik olarak üzerinde çalışılan etkenler konusunda bir tereddüt hakimdir. Genetik olarak değiştirilen bakterilere karşı zaman zaman kamuoyunda endişeler meydana gelmiştir⁴. Kırjanainen ve ark.³³, 1989-92 yılları arasında hasta insanlardan elde ettikleri 3317 adet kan örneğinin 8 (%0.24)'inde Lactobacillus türleri tespit etmiş ve yaptıkları araştırmalar neticesinde bu etkenlerle probiyotik nitelikli Lactobacillus'lar arasında bir ilgi bulunmadığını ortaya koymuşlardır.

Ünülün ve oligo fruktozun önerilen günlük dozu Amerika'da 1-4 g ve Avrupa'da 3-11 g olarak belirlenmiştir. Ünülün tip bitkisel fruktanlar birçok Avrupa ülkesinde doğal gıda katkı maddeleri, Amerika'da ise zararsız olarak kabul edilmektedir. Nisin'in 1950'lerden beri birçok ülkede salamura ürünlerde, peynirlerde ve diğer süt ürünlerinde kullanıldığı belirtilmiştir. FDA, 1998 yılında pastörize süt ürünlerinde *C. botulinum* sporlarının üremesini ve toksin oluşturmasını engellemek amacıyla nisin kullanılmasına izin vermiştir³⁴.

TİCARİ BOYUT

Sporlu bir bacillus türü içeren Paciflor adında ticari bir preparat hayvan beslemede kullanılmaktadır. Aynı suşu içeren Bactisulbil adındaki preparat da Fransa'da antibiyotik kullanımından kaynaklanan ishallerle karşı kullanılmaktadır. Bu suşun gıdalarda bulunması gereken minimal dozu 1×10^6 kob/g olarak bildirilmiştir¹⁴. Protexin adlı firma içerisinde en az 10^9 kob/g oranında 5 farklı aktif kültür (*L. reuteri*, *S. faecium*, *S. termophilus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. lactis* ve *Pediococcus spp.*) içeren Lactobac Premier S (Sıvı) adında bir probiyotik üretmektedir. Bunlar haricinde de birçok ticari preparat mevcut olup burada özeti ve-

rilmiş olan bu ticari ürünler günümüzde elektronik ticarete yerini almışlardır³⁵.

Ülkemizde Pınar A.Ş.'nin ürettiği ve probiyotik yoğurt olarak tanımladığı "Pınar Biodenge", BB536 no'lu bakteri ve ünülün içerdiği için aslında bir sinbiyotiktir. Nestle-Mis Grubu'nun ürettiği LCI adında probiyotik yoğurtlar da ülkemizde satışa sunulmaktadır.

GELECEĞE AİT DÜŞÜNCELER

Probiyotikler üzerindeki araştırmalar şu nedenlerden dolayı sınırlı kalmıştır¹: a. Çok sayıda probiyotik türü ve suşu bulunması, b. Bu etkenlere ait özelliklerin tam olarak netleşmemesi, c. Farklı muhafaza koşullarının bu etkenler üzerindeki etkisinin tam olarak anlaşılınmamış olması, d. Tek bir suşun bile bireylere göre farklı etkiler meydana getirmesi, e. Detaylı klinik uygulamaların maliyetinin yüksek olması.

Probiyotikler ve prebiyotiklerin veya sinbiyotiklerin kullanımının yararları üzerinde durulmaktadır. Yine de ünülün tip fruktanlar ile Bifidobacterium'ların kombine etkilerinden ortaya çıkan yararlı etkiler insan ve havan denemelerinde açığa çıkarılmasına rağmen günümüzde cevaplanması gereken sorular vardır. Örneğin; a. Diyet kesildiği zaman bifidojenik etkinin kalıcılığının ne kadar olduğu, b. Sinbiyotik etkiden elde edilen fonksiyonel yararın tam olarak ne olduğu, c. Bağırsakta bifidobakterileri dominant hale getirmekten elde edilen yararın henüz net olmadığı ve detaylı olarak ortaya konulmadığı halde güvenirliliğinin ne kadar net olduğu gibi².

Probiyotikler üzerinde ileride yapılacak araştırmalarda probiyotik etkili bakterilerin detaylı olarak yararlarının ve vücut ile etkileşimlerinin net olarak ortaya konması sayesinde giderek riskli hale gelen antibakteriyel direnç oluşumuna karşı kullanılmasının yaygınlaşacağı bildirilmiştir³².

Probiyotiklerin bağırsak florası içerisinde sağlıkta ve hastalıkta immunomodülatör olarak nasıl etki yaptığı henüz net olarak ortaya konmamıştır³⁶. Her ne kadar probiyotik ve prebiyotiklerin deney hayvanlarında kanser kök hücreleri üzerinde inhibitör etkisi bildirilmişse de doz ve kullanım süresi ile ilgili konularda bilgi eksikliği vardır³⁷. Hücresel bağışıklığı geliştiren antijenlerin bakteriler tarafından üretilmesi ve bunların probiyotik bir bakterinin hücre duvarına non kovalent olarak bağlanması ve böylece gıda kullanılarak aşılama yapılması yapılan araştırma konuları arasındadır⁴.

Gelecekte nisin ve niskikolin gibi bakteriyozinlerin

Tablo 3. Bazı ticari probiyotiklerin özellikleri³⁵.
Table 3. Properties of sme commertial probiotics.

Suş	Ticari adı (üretici firma)	Bağırsakta implante olur mu?	Klinik yararı
Saccharomyces boulardii	Değişik isimlerde kapsüller	Evet	Korunma/ishal tedavisi
L. casei DN-114001	Actimel (Dannon)	---	---
L. reuteri	Stoneyfieldyoğurt (BioGaiga)	Evet	Çocuklarda ishali azaltır
L. acidophilus NCFB1748	arla Acidophilus (Arla)	---	---
L. rhamnosus VTT E-97800	Araştırma suşu (VTT)	Evet	Araştırılmakta
L. rhamnosus 271	PrimaLiv (Probi AB)	Evet	---
L. casei Shirota suşu	Yakult (Yakult)	Evet	---
L. casei GG	Culturelle (CAG) Functional foods, Gefilus (Valio)	Evet	C. difiliz enfeksiyonunu tedavi eder, bağırsak geçirgenliğini azaltır
L. plantarum 299v	Proviva (Probi AB)	Evet	Irritable Bowel Syndrome'u tedavi eder.

ambalaj materyallerinde ve gıdaların prezerve edilmesinde kullanılacağı bildirilmektedir³⁴. Gıda teknolojisinde de ürünün dayanıklılığını artırmak ve enfeksiyon riskin azaltmak için saprofitlerin patojenlerin baskılanması amaçlanmaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalar birkaç dalda yürütülmektedir⁴. Bunlar;

a. Stresi kamçılayan genlerin baskılanması: Bu amaçla Lactobacillus'ların ısı şokuna, ani pH düşmesine ve dış otolitik faktörlere karşı daha dayanıklı hale getirmek, arzulanan proteinleri sentezleyen hibrit suşlar geliştirmek.

b. Metabolik mühendislik: Bakterinin genetik şifresinin çözülmesi ve ürettiği enzimlerin anlaşılmasından yola çıkarak, bilgisayar ortamında oluşturulan matematiksel modeller yardımıyla etkenin metabolik faaliyetleri hakkında bilgi edinmek amaçlanmaktadır. Bu sayede bakterinin istenmeyen metaboliti üretmesi engellenebilmektedir. Örneğin, *L. lactis* laktat ve asetoin üretmiştir. *L. lactis*'e *Streptococcus mutans*'tan alınan --asetolaktat dekarboksilaz geni aktararak şekerlerin %50'sinin diasetile (te-reyağı aroması) dönüşmesi, *B. spaericus*'tan alınan dehidrogenaz geni aktararak şekerlerin %99'undan fazlasının alanine (lezzet verici ve tatlandırıcı) dönüşmesi sağlanmıştır.

c. *L. lactis*'in proteolizis yapma yeteneği geliştirilerek peynirlerde aroma oluşumunu ve bakteriyozin gibi litik etkili ürünlerin üretimini artırma konusunda ilerlemeler mevcuttur

d. Tutunma sistemi: Probiyotik etkenin salgıladığı yararlı maddelerin tutunabileceği hedef noktalar oluşturmak.

KAYNAKLAR

- Klaenhammer TR:** Probiotic bacteria: today and tomorrow. *J Nutr*, 130:415-416, 2000.
- Roberfroid MB:** Prebiotics and probiotics: are they functional foods? *Am J Clin Nutr*, 71:1682-1687, 2000.
- Macfarlane GT and Cummings JH:** Probiotics and prebiotics: can regulating the activities of intestinal bacteria benefit health? *Br Med J*, 318:999-1003, 1999.
- Kuipers OP, Buist G and Kok J:** Current strategies for improving food bacteria. *Res Microbiol*, 151:815-822, 2000.
- Collins MD and Gibson GR:** Probiotics, prebiotics, and synbiotics: approaches for modulating the microbial ecology of the gut. *Am J Clin Nutr*, 69:1052-1057, 1999.
- Gibson GR and Fuller R:** Aspects of in vivo research approaches directed toward identifying probiotics and prebiotics for human use. *J Nutr*, 130:391-395, 2000.
- Rolfe RD:** The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr*, 130:396-402, 2000.
- Toit MD, Franz CMAP, Dicks LMT and Holzapfel WH:** Preliminary characterization of bacteriocins produced by *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* isolated from pig faeces. *J App. Microbiol*, 88:482-494, 2000.
- Ambrosini VM, Gonzales S, Holgado APR and Oliver G:** Study of the morphology of the cell walls of some strains of lactic acid bacteria and related species. *J Food Prot*, 61 (5):557-562, 1998.
- Lin MY and Chang F:** Antioxidative effect of intestinal bacteria *Bifidobacterium longum* ATCC 15708 and *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 Digest. *Dis Sci*, 45 (8):1617-1622, 2000.
- Campo R, Tenorio C, Jimenez-Diaz R, Rubio C, Gomez-Lus R, Baquero F and Torres C:** Bacteriocin production in vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible *Enterococcus* isolates of different origins. *Antimic. Agents Chemother*, 45(3):905-912, 2001.
- Anderson MD and Gilliland SE:** Effect of fermented milk (yoghurt) containing *Lactobacillus acidophilus* L1 on serum cholesterol in hypercholesterolemic humans. *J Am College of Nutr*, 18(1):43-50, 1999.
- Alander M, Satokari R, Korpela R, Saxelin M, Vilpponen-Salmela T, Mattila-Sandholm T and Wright A:** Persistence of colonization of human colonic mucosa by a probiotic strain, *Lactobacillus rhamnosus* GG, after oral consumption. *Appl Environ Microbiol*, 65(1):351-354, 1999.
- Biourge V, Vallet C, Levesque A, Sergheraert R, Chevalier S and Robertson J:** The use of probiotics on the diet of dogs. *J Nutr*, 128:2730-2732, 1998.
- Donnet-Hughes A, Rochat F, Serrant P, Aeschlimann JM and Schiffrin EJ:** Modulation of nonspecific mechanisms of defense by lactic acid bacteria: effective dose. *J Dairy Sci*, 82:863-869, 1999.

- 16 **Pessi T, Sütas Y, Marttinen A and Isolauri E:** Probiotics reinforce mucosal degradation of antigens in rats: implications for therapeutic use of probiotics. *J Nutr*, 128: 2313-2318, 1998.
- 17 **Mengheri E, Nobili F, Vignolini F, Pesenti M, Brandi G and Biavati B:** Bifidobacterium animalis protects intestine from damage induced by zinc deficiency in rats. *J Nutr*, 129: 2251-2257, 1999.
- 18 **Guerin-Danan C, Chabanet C, Pedone C, Popot F, Vaissade P, Bouley C, Szylit O and Andrieux C:** Milk fermented with yogurt cultures and Lactobacillus casei compared with yogurt and gelled milk: influence on intestinal microflora in healthy infants. *Am J Clin Nutr*, 67:111-117, 1998.
- 19 **Vinderola CG, Prosello W, Ghiberto D and Reinheimer JA:** Viability of probiotic (Bifidobacterium, Lactobacillus acidophilus and Lactobacillus casei) and nonprobiotic microflora in Argentinian Fresco Cheese. *J Dairy Sci*, 83: 1905-1911, 2000.
- 20 **Oumer A, Gaya P, Fernandez-Garcia E, Mariaca R, Garde S, Medina M and Nunez M:** Proteolysis and formation of volatile compounds in cheese manufactured with a bacteriocin producing adjunct culture. *J Dairy Res*, 68: 117-129, 2000.
- 21 **Lapierre L, Germond JE, Ott A, Delley M and Mollet B:** D-lactate dehydrogenase gene (ldhD) inactivation and resulting metabolic effects in the Lactobacillus johnsonii strains Lal and N312. *Appl Environ Microbiol*, 65(9): 4002-4007, 1999.
- 22 **Ouwehand AC, Niemi P, Salminen SJ:** The normal faecal microflora does not affect the adhesion of probiotic bacteria in vitro. *FEMS Microbiol Letters*, 177:35-38, 1999.
- 23 **Dave RI and Shah NP:** Ingredient supplementation effect on viability of probiotic bacteria in yogurt. *J Dairy Sci*, 81:2804-2816, 1998.
- 24 **Carmo MC, Höltzel A, Rudolf M, Henle T, Jung G and Scherer S:** The macrocyclic peptide antibiotic micrococin PI is secreted by the food-borne bacterium Staphylococcus equorum WS 2733 and inhibits Listeria monocytogenes on soft cheese. *Appl Environ Microbiol*, 66(6):2378-2384, 2000.
- 25 **Portrait V, Gendron-Gaillard S, Cottenceau G and Pons AM:** Inhibition of pathogenic Salmonella enteritidis growth mediated by Escherichia coli microcin J25 producing strains. *Can J Microbiol*, 45:988-994, 1999.
- 26 **Reddy BS:** Possible mechanisms by which pro- and prebiotics influence colon carcinogenesis and tumor growth. *J Nutr*, 129:1478-1482, 1999.
- 27 **Gibson GR and Roberfroid MB:** Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics. *J Nutr*, 125:1401-1412, 1995.
- 28 **Reddy BS, Hamid R and Rao CV:** Effect of dietary oligofructose and inulin on colonic preneoplastic aberrant crypt foci. *Carcinogenesis*, 18:1371-1374, 1997.
- 29 **Gallaher DD and Khil J:** The effect of symbiotics on colon carcinogenesis in rats. *J Nutr*, 129:1483-1487, 1999.
- 30 **Brown I, Warhurst M, Arcot J, Playne M, Illman RJ and Topping DL:** Fecal numbers of bifidobacteria are higher in pigs fed Bifidobacterium longum with a high amylose cornstarch than with a low amylose cornstarch. *J Nutr*, 127: 1822-1827, 1997.
- 31 **Scannel AGM, Ross RP, Hill C and Arendt EK:** An effective lacticin biopreservative in fresh pork sausage. *J Food Prot*, 63(3):370-375, 2000.
- 32 **Reid G:** The scientific basis for probiotic strains of lactobacillus. *Appl Environ Microbiol*, 65(9): 3763-3766, 1999.
- 33 **Kirjavainen PV, Tuomola EM, Crittenden RG, Ouwehand AC, Harty DWS, Morris LF, Rautelin H, Playne MJ, Donohue DC and Salminen SJ:** In vitro adhesion and platelet aggregation properties of bacteremia-associated lactobacilli. *Infect Immun*, 67(5):2653-2655, 1999.
- 34 **Holton WC:** Fresh ideas for food safety. *Environ Health Perspec*, 108(11):516-519, 2000.
- 35 **Sikes A, Allen F, Mitchel C and Senecal A:** Inhibition of Staphylococcus aureus and Bacillus cereus by a bacteriocin produced by Streptococcus Sp. <http://www.Confex2.com/ift/99annual/index.htm>
- 36 **Erickson KL and Hubbard NE:** Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr*, 130:403-409, 2000.
- 37 **Brady LJ, Gallaher DD and Busta FF:** The role of probiotic cultures in the prevention of colon cancer. *J Nutr*, 130:410-414, 2000.