

# Probiyotiklerin Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi

## Toxicological Evaluation of Probiotics

 Ebru ÖZMEN<sup>a</sup>,  Suna SABUNCUOĞLU<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET** İnsan vücudunda kendi hücrelerinden çok daha fazla sayıda bakteri yaşamaktadır. Bakterilerin vücutta oluşturduğu bu bakteri topluluğu mikrobiyota olarak ifade edilmektedir. Genel kullanım alanlarına bağlı olarak probiyotikler, kalitatif veya kantitatif olarak bağırsak mikroflorasını değiştirebilen, bağırsıklık sistemini destekleyerek yararlı etkilerini tetikleyen, canlılar tarafından tüketilen canlı mikroorganizmalar şeklinde tanımlanmaktadır. Probiyotiklerin yararlı etkileri olduğu bilinmekle beraber, bu preparatların güvenli kullanımı üzerine yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bu durum, kontrolsüz bir şekilde bu kadar yaygın olarak kullanılan probiyotiklerin güvenliliklerinin de sorgulanmasını gerektirmektedir. Bu derlemede, tüm dünyada çok popüler olan ve yeterli miktarda verildiğinde hastaya yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanan probiyotiklerin kullanımının toksikolojik açıdan güvenilirliği ve risk analizi değerlendirilmiştir.

**ABSTRACT** The number of bacteria in the human body is much higher than their own cell count. This bacterium formed by bacteria in the body is defined as microbiota. Depending on their general field of use, probiotics are defined as living microorganisms that can either qualitatively or quantitatively alter intestinal microflora, support the immune system and trigger beneficial effects. These bacteria have health effects as well as the drugs used and the additional probiotics taken have an effect on the microbiota. Probiotics are known to have beneficial effects, but there is still insufficient study on the safe use of these preparations. This requires an uncontrolled questioning of the safety of such widely used probiotics. In this review, toxicological safety and risk analysis of probiotics identified as living microorganisms, which are very popular all over the world and given sufficient amounts, are evaluated.

**Anahtar Kelimeler:** Mikrobiyota; probiyotik; probiyotik güvenlik ve toksisitesi

**Keywords:** Microbiota; probiotic; probiotic safety and toxicity

İnsan vücudunda çok sayıda bakteri bulunmakta olup, başta bağırsak olmak üzere vajina, cilt ve ağız içinde yerleşmiş durumdadır. Söz konusu bakterilerin vücutta oluşturduğu bu bakteri topluluğu mikrobiyota olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Mikrobiyotanın çeşitliliği ve yerleşimi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Mikrobiyota çeşitliliği, ayrıca pek çok hastalık ile de ilişkilendirilmekte, patolojik durumlar üzerinde etki göstermektedir.<sup>2</sup>

Dünya genelinde genetik çalışmalar konusunda son 20 yılda çok önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Bu çalışmalar, ilaçların etkilerinin, sadece vücutta geçirdikleri fazlara bağlı olmadığını, aynı zamanda genetiğin ve mikrobiyotanın da bu ilaçların etki mekanizması üzerine etkilerinin olduğunu göstermektedir.<sup>3</sup>

Probiyotikler, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “yeterli miktarda verildiğinde, hastaya yarar sağlayan canlı mikroorganizmalar” olarak tanımlanmaktadır.<sup>1,3</sup> Probiyotikler hakkında yapılan araştırmalar çok yeni olmakla birlikte, insanlar farkında olmadan, başta fermente gıdalar aracılığı ile olmak üzere çok uzun yıllardır probiyotikleri kullanmaktadır.<sup>1</sup>

Probiyotikler günümüzde, insan hayatı içinde çok fazla yer kaplamaktadır. Dünya çapında yılda neredeyse 20 milyar doz probiyotik insanlar tarafından kullanılmaktadır. Probiyotikler, insanlar tarafından pek çok hastalıkta ve hastalıklardan korunma amaçlı kullanılmaktadır.<sup>4,5</sup> Vücuttaki yararlı mikroorganizma sayısını artırmak amacıyla besin olarak prebiyotikler de diyetlerde yerini almaktadır.<sup>1,6</sup>

**Correspondence:** Suna SABUNCUOĞLU

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** suna@hacettepe.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri.

**Received:** 23 Aug 2019

**Received in revised form:** 31 Oct 2019

**Accepted:** 31 Oct 2019

**Available online:** 20 Nov 2019

2630-5569 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Probiyotiklerin yararlı etkileri olduğu bilinmekle beraber, bu preparatların güvenli kullanımı üzerine hâlâ yeterince çalışma bulunmamaktadır. Bir probiyotik preparat piyasaya sunulurken, bakteri suşu üzerine yapılması zorunlu olan testler bulunmaktadır.<sup>4</sup> Probiyotik bir suşun güvenliğini değerlendirmek için üç yaklaşım kullanılabilir: Suşun yapısal özellikleri üzerine çalışmalar, suşun farmakokinetiği üzerine çalışmalar (sağkalım, bağırsakta aktivite, doz-yanıt ilişkileri, dışkı ve mukozal iyileşme) ve suş-konak arasındaki ilişki üzerine çalışmalar. Bakteri suşu piyasaya sunulmadan önce bakterinin içerdiği virülen genler ve antibiyotik direnci gibi yapısal ve genetik özellikler in vitro çalışmalarla belirlenmektedir. Subakut-akut toksisite testleri ve doz-yanıt ilişkileri ise in vivo çalışmalarla belirlenmektedir.<sup>6,7</sup>

Sağlıklı gönüllülerle yapılan kısa süreli klinik çalışmalar, probiyotiklerin genel olarak güvenli olduğunu göstermiştir.<sup>7</sup> Bunun yanında, probiyotiklerin özellikle immün sistemi zayıf olan hastalarda çeşitli rahatsızlıklara sebep olabileceği düşünülmektedir.<sup>4</sup> Bu konuda kaydedilmiş olan çeşitli olgu örnekleri bulunmaktadır.<sup>7</sup> Örneğin, diyabet nedeni ile böbrek yetmezliği olan ve böbrek nakli yapılan bir hastada, *Saccharomyces boulardii* kullanımı sonucunda fungemi gelişmiştir.<sup>8</sup> Kullanan kişinin sağlık ve hastalık durumuna, fiziksel özelliklerine göre probiyotik kullanımının değerlendirilmesi gerekmektedir.<sup>7</sup>

Temel olarak fark edilen probiyotiklerin olumsuz etkileri; sistemik enfeksiyonlar, gastrointestinal yan etkiler, cilt komplikasyonları, endokard iltihabı, probiyotiklerden normal mikrobik flora gen aktarımı, probiyotiklerin metabolik zararlı etkileri ve immün sistem stimülasyonudur. En fazla risk altındaki gruplar; bebekler, yaşlılar, hastanede yatan hastalar ve genetik veya edinilmiş bir hastalık nedeni ile immün yetmezliği olanlardan oluşur.<sup>9</sup>

Bu derleme makalesinde, mikrobiyotanın ve probiyotiklerin genel özellikleri, kullanım alanları ile toksikolojik açıdan güvenlilikleri üzerine yapılan araştırmalar özetlenmiştir.

## MİKROBİYOTA

İnsan vücudu, trilyonlarca simbiyotik bakteri ile uyum içerisinde çalışan bir yapıdır. Bu mikroorga-

nizmalar, vücutta dört bölgede yerleşmiş olarak bulunmaktadır: Ağız, bağırsak, vajina ve cilt. Söz konusu mikroorganizmaların vücutta oluşturduğu topluluk mikrobiyota olarak tanımlanmaktadır.<sup>1</sup> Kolon, insan vücudundaki en çeşitli kolonileşme potansiyeli olan ve metabolik olarak aktif organlardan biridir. Yapısında yaklaşık  $10^{11}$ - $10^{12}$  cfu/g mikroorganizma barındırmaktadır. Kolon ortamı, az hareketli olması, besin bolluğu ve uygun pH değeri nedeni ile bakteriyel büyüme için elverişlidir.<sup>10</sup> Probiyotiklerin yararlı mikroorganizmalar olarak etkilerinin bulunması, bağırsak florasının insanları enfeksiyona karşı koruyabileceği ve bu floranın bozulmasının enfeksiyona karşı duyarlılığı artırabileceği teorisiyle desteklenmektedir. Pek çok in vivo ve in vitro çalışma, normal bağırsak florasının patojen ve fırsatçı mikroorganizmalara karşı son derece etkili bir engel olduğunu göstermiştir.<sup>11,12</sup>

Erken evrelerde bağırsak mikrobiyotası; doğum şekli, doğum sonrası beslenme, antibiyotik kullanımı ve çevre gibi pek çok faktörden etkilenmektedir. Besin açısından zenginleştirilmiş bir diyet, konakçı için yararlı olan mikrobiyotanın çeşitlenmesini sağlamaktadır. Mikrobiyota çeşitliliği yaşlanma ile beraber azalmaktadır, ancak bunun nedeninin yıllar içinde değişen beslenme düzeni olduğu da düşünülmektedir.<sup>2</sup> Sosyoekonomik durum, kültür yapısı, nüfus ve tarımda kullanılan maddeler dünya genelinde tüketilen gıdaları etkilemektedir. Bu gıdaların tüketimi ise mikrobiyotayı en fazla etkileyen durumların başında gelmektedir.<sup>13</sup>

## PROBİYOTİKLER

Bağırsak florasındaki bozuklukları önlemek veya tedavi etmek için probiyotik kullanımının gerekliliğini destekleyen çok sayıda bilimsel çalışma bulunmaktadır.<sup>11,14,15</sup> Probiyotik terimi son 20 yıldır kullanılmaktadır.<sup>16</sup> Ancak probiyotiklerin keşfi ve kullanımı çok daha uzun yıllardır devam etmektedir.<sup>1,15</sup>

Probiyotikler, vücudun farklı bölgelerinde farklı etkiler göstermektedir.<sup>16</sup> Probiyotiklerin etkileri ait oldukları suşa özgüdür. Bu nedenle önce kullanılacak probiyotiğin suşu tanımlanmalı ve hastalığa özgü suşlar kullanılmalıdır.<sup>3</sup> Tüketici güvenliğini sağlamak için ticari ürünlerde probiyotik içeriklerin doğrulanması gerekmektedir. “Probiyo-

tik” terimi, yalnızca bilimsel kriterleri karşılayan ürünler için kullanılmalıdır.<sup>17</sup>

Günümüzde kullanılan probiyotiklerin büyük bir kısmı sağlıklı bireyler için güvenli ve faydalı kabul edilmektedir. Ancak, immün sistemi zayıf veya organ transplantasyonu geçirmiş hastalarda, reçete yazarken risk-yarar oranı tam olarak değerlendirilmelidir. Oluşabilecek bakteriyel, viral enfeksiyonlar ve mantar enfeksiyonları göz ardı edilmemelidir.<sup>3</sup>

Probiyotik olarak en yaygın kullanılan bakteriler, laktobasiller ve bifidobakteriler olup, başka türde bakteriler ve bazı mayalar da probiyotik olarak kullanılmaktadır.<sup>3</sup> Tablo 1’de, probiyotik olarak kullanılan bazı önemli bakteri türleri görülmektedir.<sup>3</sup>

### LACTOBACILLUS

Yapılan çalışmalar, *Lactobacillus*’ların belirli suşlarının antibiyotik kullanımından kaynaklanan diyarenin önlenmesinde ve süresinin kısalmasında etkili olduğunu göstermiştir.<sup>18,19</sup> *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505, viral kaynaklı pulmoner hasarı ve bu bölgedeki virüsleri azaltmaktadır. *Lactobacillus*’un probiyotik suşlarının erişkin kadınlarda tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarını engellediği de düşünülmektedir.<sup>3</sup> Ayrıca insan florasında bulunan bu organizmaların sistemik bağışıklığı da artırdığı ifade edilmektedir.<sup>18</sup>

### BIFIDOBACTERIUM

*Bifidobacterium* bakteri cinsi, pek çok memelinin vajina ve gastrointestinal sistemlerinde simbiyotik ola-

rak yaşamaktadır.<sup>19,20</sup> Diğer probiyotiklerle birlikte *Bifidobacterium* türleri, kabızlık, turist diyaresi, antibiyotiğe bağlı ishal, bağırsak iltihabı ve orta derecede ülseratif kolitte hastalığın gerilemesi amacıyla kullanılmaktadır.<sup>3</sup> Ayrıca kolesterolü düşürdüğü de düşünülmektedir.<sup>21</sup>

### SACCHAROMYCES

*Saccharomyces* cinsleri şarap, ekmek ve bira mayasında bulunur. *S. boulardii*, genellikle ishali tedavi etmek için liyofilize bir formda bir probiyotik olarak pazarlanmaktadır. Antibiyotiklere karşı dirençlidir, dolayısıyla antibiyotik tedavilerinde diyareyi önlemek için kullanılır.<sup>11</sup> *S. boulardii*, yararlı etkilerinin dışında, immün sistemi baskılanmış bireylerde veya organ transplantasyonu geçirmiş hastalarda fungemi veya enfeksiyonlara neden olabilir.<sup>3</sup>

### LACTOCOCCUS

*Lactococcus lactis* subsp. *lactis*, vajinal epitelyal hücrelere yapışma ve nisin üretimi gibi probiyotik özelliklere sahiptir, bu durumun, vajinal florayı enfeksiyon ve mantar riskine karşı koruduğu belirtilmiştir.<sup>3</sup>

### ENTEROCOCCUS

En iyi bilinen probiyotik *Enterococcus* suşu, özellikle ishal tedavisinde kullanılan *Enterococcus faecium* SF68’dir. Bu suşun, *Enterococcus coli*, *Salmonella serovars*, *Shigella* spp. bakterisinin üremesini engelleyebildiği de gösterilmiştir. Ayrıca irritabl bağırsak sendromu tedavisinde ve kolesterolün düşürülme-

**TABLO 1:** Probiyotik olarak kullanılan bazı önemli bakteriler.

Cins	Probiyotik olarak kullanılan türler
<i>Lactobacillus</i>	<i>L. rhamnosus</i> , <i>L. acidophilus</i> , <i>L. plantarum</i> , <i>L. casei</i> , <i>L. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i> , <i>L. brevis</i> , <i>L. johnsonii</i> , <i>L. fermentum</i> , <i>L. reuteri</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>B. infantis</i> , <i>B. animalis</i> subsp. <i>lactis</i> , <i>B. bifidum</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. breve</i>
<i>Saccharomyces</i>	<i>S. boulardii</i>
<i>Enterococcus</i>	<i>E. durans</i> , <i>E. faecium</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>S. thermophilus</i> , <i>S. salivarius</i>
<i>Pediococcus</i>	<i>P. acidilactici</i>
<i>Leuconostoc</i>	<i>L. mesenteroides</i>
<i>Bacillus</i>	<i>B. coagulans</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. cereus</i>
<i>Escherichia</i>	<i>E. coli</i> Nissle 1917

sinde de kullanılmaktadır.<sup>22</sup> Antibiyotiğe bağlı diyarede kullanılmaktadır ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir.<sup>3</sup>

### STREPTOCOCCUS

Kötü ağız kokusunun sebebi olarak, ağızda istenmeyen mikroorganizmaların artışı gösterilmektedir. *Streptococcus salivarius* suşları, oral probiyotik olarak pastil formunda kullanılmaktadır, çünkü ağız yüzeyinde baskın hâle gelip istenmeyen mikroorganizma artışını engellemektedir.<sup>23</sup>

### PEDIOCOCCUS

*Helicobacter pylori* enfeksiyonlarında kullanılır.<sup>3</sup>

## PROBİYOTİKLERİN TIPTA KULLANIM ALANLARI

### DİYARE

Diyare, çok farklı nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığı gibi, antibiyotik tedavisi gören hastaların %20'sinde de görülen bir durum olup, probiyotikler en fazla bu hastalarda kullanılmaktadır.<sup>11,24</sup> Erişkinlerde henüz etkileri tam anlamıyla kanıtlanmamış olsa da özellikle çocuk hastalarda probiyotiklerin diyareyi engellediği düşünülmektedir.<sup>25,26</sup>

### HELICOBACTER PYLORI

*H. pylori*'nin son zamanlarda gastrik ve duodenal ülserlerin yanı sıra kronik gastritin önemli bir sebebi olduğu görülmüştür. Ayrıca kronik *H. pylori* enfeksiyonunun mide kanserine yol açtığı da ifade edilmektedir. Yapılan az sayıda çalışma probiyotiklerin etkili olduğunu göstermiş olmakla birlikte, çalışma sayısı yetersizdir.<sup>11</sup>

### İRRİTABL BAĞIRSAK HASTALIĞI

İrritabl bağırsak hastalığı, çocukluk döneminde ortaya çıkan kronik bir hastalıktır.<sup>10,22</sup> Yapısal olarak veya biyokimyasal testlerle açıklanamayan ve en sık görülen gastrointestinal hastalıklardan biridir. Hastalığın mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da bağırsakların motor fonksiyonlarındaki bozukluk sebebiyle aşırı duyarlılık gelişmesinin hastalık etkeni olduğu düşünülmektedir.<sup>27,28</sup> Karın ağrısı veya ağrılı bağırsak hareketleri ile karakterizedir.<sup>22,29</sup> Yapılan bazı çalışmalar, *Lactobacillus* alan hastalarda ağrının anlamlı şekilde azaldığını göstermiştir.<sup>10,30</sup>

### LAKTOZ İNTOLERANSI

Dünyadaki insanların büyük bir kısmı  $\beta$ -galaktosidaz enziminin doğumsal eksikliğinden etkilenmektedir. Bu eksiklik, laktozun sindirilememesi ve emilememesi ile sonuçlanmaktadır. Bakterilerin laktozu sindirmeye çalışması sonucunda karında kramplar, şişkinlik oluşur, ishal ve mide bulantısı görülür. Probiyotik desteği, sindirimi sağlayacak bakteri sayısını artırmaktadır.<sup>11</sup>

### KONSTİPASYON

Kabızlık, çocukları ve erişkinleri etkileyen yaygın bir rahatsızlıktır. Tedavisi için genellikle dışkıyı yumuşatmak amaçlı müshiller verilmektedir. Bu tedaviler kalıcı sonuç vermediğinden hasta farklı ilaçlara yönelir. Yapılan çalışmalarda, *Lactobacillus* suşları ve *E. coli* bakterilerinin bir haftadaki dışkı sayısını artırdığı, ancak daha fazla çalışma yapılması gerektiği belirtilmiştir.<sup>18,30</sup>

### KANSER

Gastrointestinal kanal kanserleri, tüm kanserlerin %25'ini ve dünyadaki tüm kanser ölüm nedenlerinin %9'unu oluşturan büyük bir sağlık problemini temsil etmeye devam etmektedir.<sup>31</sup> Probiyotikler en fazla gastrointestinal sistem hastalıklarında kullanılmaktadır. Dolayısıyla probiyotik kullanımı, kolorektal kanser tedavilerinde diğer kanser türlerine kıyasla daha fazla araştırılmaktadır. Dünyada, başta Amerika Birleşik Devletleri'nde olmak üzere kolorektal kanser sayısı çok artmıştır.<sup>32</sup> Bu konuda yapılan araştırmalar, mikrobiyotanın ve prebiyotik kullanımının önemini göstermektedir. Probiyotiklerin antikanser rolünün; mutajenleri ve karsinojenleri etkisizleştirilmesi, bağırsak florasının modülasyonu ve hücre farklılaşmasının inhibisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.<sup>32,33</sup>

## PROBİYOTİKLERİN GÜVENLİLİĞİ VE RİSK ANALİZİ

### PROBİYOTİKLERİN GÜVENLİLİK ÖZELLİKLERİ

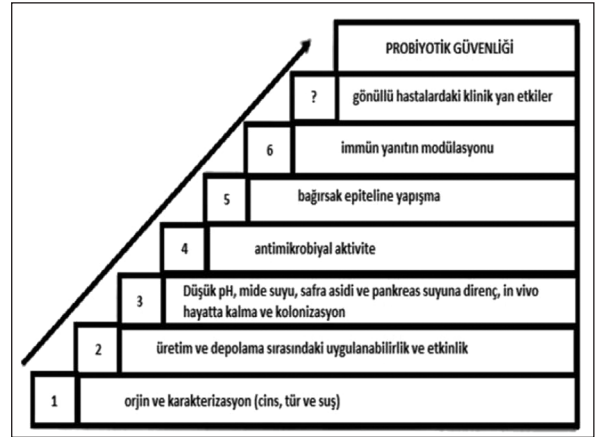
Günümüzde kullanılan probiyotiklerin büyük bir kısmı sağlıklı bireyler için güvenli ve faydalı olarak kabul edilmekle birlikte, hastalarda probiyotik seçiminde dikkatli olunması ve reçete yazmadan önce

risk-yarar oranının tam olarak değerlendirilmesi önerilmektedir.<sup>8</sup> Yüksek riskli hastalarda nadir de olsa görülen enfeksiyonların; sepsis, fungemi ve bakteriyemi gibi hastalıkların yanlış probiyotik kullanımından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.<sup>34</sup>

Probiyotiklerin tüketim risklerinin değerlendirilmesi, çok pahalı ve zaman alıcı bir süreç olabilmektedir. Bu süreç, cins, tür ve suş belirlenmesinden klinik yan etkilerin kaydedilmesine kadar geçen zamanı ifade etmekte olup, sürecin basamakları Şekil 1’de görülmektedir.<sup>35</sup>

İmmün yetmezliği olan hastalarda probiyotiklere bağlı toksisite riski az olmakla birlikte bulunmaktadır, ancak risk durumunun tam olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Günümüzde probiyotik olarak kullanılan laktik asit bakterileri hakkındaki mevcut bilgiler, genellikle güvenli olduğunu göstermektedir. Buna karşın, şimdiye kadar literatürde geçen *Lactobacillus rhamnosus* ve *Lactobacillus rhamnosus* GG suşları olmak üzere iki probiyotik bakterinin, enfeksiyona neden olduğu ile ilgili vaka raporları da bulunmaktadır. Bu raporlarda, bakterileri kullananların immün yetmezlikli hastalar olduğu bildirilmiş, ancak sebebin bu bakteriler olduğu tam olarak ispatlanamamıştır.<sup>35</sup>

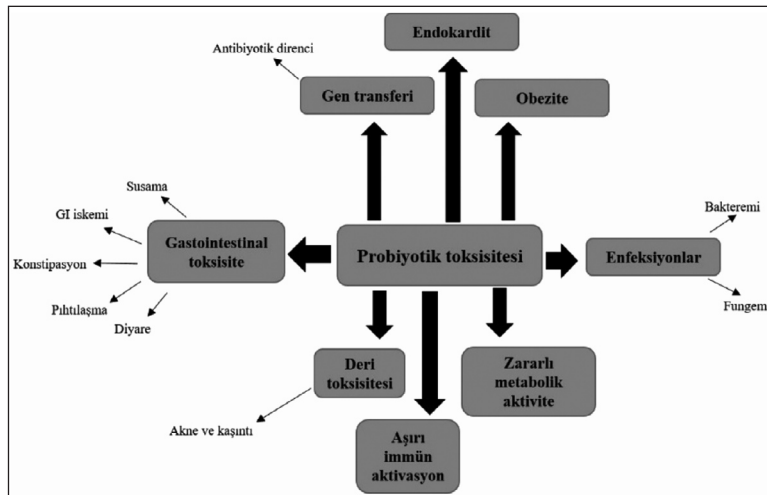
2011 yılında, Sağlık Araştırmaları ve Kalite Kurumu tarafından yayımlanan bir raporun sonucu, mevcut klinik çalışmalar herhangi bir risk artışı göstermese de “mevcut literatürün, probiyotiklerin güvenliliği ile ilgili sorulara yanıt vermek için yeterli



ŞEKİL 1: Probiyotiklerin güvenlik özellikleri.

donanımına sahip olmadığı” şeklinde belirtilmiştir. Probiyotiklerin yan etkilerinin, reaksiyonlarının sıklığını ve şiddetini doğru bir şekilde tanımlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır ve araştırmalarda hedef grup sağlıklı insanlardır.<sup>17,36</sup>

DSÖ, probiyotiklerin olası yan etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla toksin üretimi, hemolitik potansiyel, antibiyotik direnci ve güvenlik açısından metabolik aktivitelerin analizi gibi bir dizi test önermiştir. Aynı zamanda, tüketicilerin pazar sonrası süpervizyonlarını ve bağışıklık sistemi baskılanmış hayvanlarda probiyotik uygulamalarının etkinliğine etkilerini belirlemek için yapılan çalışmaları vurgulamıştır.<sup>9</sup> Söz konusu potansiyel yan etkiler Şekil 2’de görülmektedir.



ŞEKİL 2: Probiyotiklerin yan etkileri.<sup>10</sup>

## PROBİYOTİK KULLANIMINA BAĞLI OLASI YAN ETKİLER

DSÖ ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü [Food and Agriculture Organization (FAO)] tarafından ortak yayımlanan 2002 raporuna göre probiyotiklerin olası yan etkileri:

1. Sistemik enfeksiyonlar,
2. Azalmış metabolik faaliyetler,
3. Aşırı duyarlılık,
4. Antibiyotik direnci,
5. Gastrointestinal semptomlar olarak bildirilmiştir.<sup>21</sup>

## PROBİYOTİKLERİN TOKSİSİTESİ

Probiyotik olarak kullanılan *Lactobacillus* bakterilerinin insanlara zararlı herhangi bir toksin sentezlediğine dair hiçbir kanıt ya da belge bulunmamaktadır. Ancak, probiyotiklerin sağlıklı insanlarda güvenli olduğu bildirilse de immün yetmezliği olan bireyler gibi hassas gruplar, probiyotik kullanmadan önce sağlık hizmeti sunanlara danışmalıdır. *Lactobacillus* genel olarak güvenli kabul edilse de yapılan çalışmada, 200'den fazla *Lactobacillus* ile ilişkili enfeksiyon rapor edilmiştir. Olguların, sıklıkla endokardit (73 olgu) ve bakteriyemi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. *Lactobacillus*, ayrıca peritonit, apseler ve menenjitin dâhil olduğu, ancak bunlarla sınırlı olmayan çeşitli başka enfeksiyonlarla da ilişkilendirilmiş olup, bununla birlikte sebebin *Lactobacillus* olduğu ispatlanamamıştır.<sup>4,26</sup>

*Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* 'a bağlı olduğu düşünülen enfeksiyon vakaları oldukça nadir görülmele birlikte, enfektif endokardit ve bakteriyemi vakalarının %0,05-0,4'ünden sorumlu oldukları tahmin edilmektedir.<sup>19</sup> Probiyotiklerin toksisitesi, tüketicinin veya hastanın immün sistemine, kullanılan doza, tüketim süresine bağlıdır.<sup>37,38</sup>

Endokarditlilerle görülen ilk vaka, kalp kapakçığı transferi sonrası antibiyotiklere karşı profilaksi sağlaması amacıyla kullanılan probiyotik karışımının ardından hastada sepsis oluşması ile ortaya çıkmıştır. Bu durumun sebebi olarak probiyotiklerden şüphelenilmiş olsa da yine bir kanıt elde edilememiştir.<sup>38,39</sup>

İmmün sistemi baskılanmış hastalar, yenidoğanlar veya hastanede yatan hastalar gibi risk altındaki

insan popülasyonlarında probiyotik kullanımı için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Bu grup hastalarda probiyotik toksisitesini belirlemek için in vitro ve in vivo deneyler yapılmalıdır.<sup>40</sup>

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Mikrobiyota, beslenme, genetik, yaş gibi pek çok faktörden etkilenebilmektedir. Aynı şekilde mikrobiyotanın da insanların ruh hâlini, kilosunu ve önemli bir konu olan ilaç metabolizmasını etkilediği düşünülmektedir. Özellikle gastrointestinal rahatsızlıklar olmak üzere immün sistem rahatsızlıklarında, vajinitte, kardiyovasküler sistem hastalıklarında ve kanser hastalıklarında probiyotik preparatlar dünya genelinde çok fazla kullanılmaktadır.

Probiyotikler, bazı hastalıkların önlenmesinde veya tedavisinde fonksiyonel gıdalar veya takviyeler olarak kullanılır, ancak faydalı etkilerin yanı sıra uygun şekilde kullanılmazlarsa olumsuz etkileri olabilir. Yüksek riskli popülasyonlarda probiyotik alınması bazı komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu vakalar, bağırsak mikrobiyotiklerin genetik özelliklerinin yanı sıra, çevresel faktörlerden, diyetten ve antibiyotik kullanımından etkilenebilmektedirler. Farklı yaş gruplarındaki tüketicilerin özdeş olmayan sonuçlarına bakılması olayları öngördürücü olacaktır ve bu nedenle probiyotik kullanmadan hemen önce gereken önlemler alınmalıdır.

Probiyotikler piyasaya sürülürken dikkat edilmesi gereken en önemli kavram, suş üzerinden değerlendirme yapmaktır. Şu anda kullanılan probiyotikler sağlıklı ve güvenli olarak kabul edilmektedir. Yeni probiyotik preparatlar, piyasaya sunulmadan önce güvenilirlik özellikleri değerlendirilmelidir.

Az sayıda da olsa bazı vakalarda immün sistem hastalıklarına sahip bireylerde çeşitli enfeksiyonlara sebep olduğu görülmüş olmakla birlikte, tam olarak bu durum probiyotik kullanımı ile ilişkilendirilmemiştir.

Mikrobiyota ve probiyotiklerin hastalıklarla ilişkisi ve hatta genetik yapıdaki rolleri üzerine çalışma sayısı artmaktadır. Toplum tarafından tamamen güvenli kabul edilen ve son dönemde sıklıkla kullanılan bu preparatların toksisiteleri ile ilgili de çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle immün yetmezliği olan hastalar için reçete edilirken çok daha

dikkatli değerlendirilmeli, hastaların sağlık durumları gözden geçirilmelidir. Hastaların probiyotik kullanımında kişilerin genel sağlık durumları değerlendirilmelidir.

Probiyotik kullanımı konusunda hastaların hekim tarafından kontrol altında tutulmaları gerekliliğinin yanı sıra eczacılar, en yakın sağlık danışmanı olarak hastanın bilgilendirilmesinde ve doğru yönlendirilmesinde önemli bir role sahiptirler. Ayrıca tüm sağlık çalışanları, probiyotik kullanımı sonrasında hastaları takip ederek farmakovijilans sistemine katkı sunmalı, ürünlerin güvenliği ve olası istenmeyen etkilerin ortaya çıkmasına yardımcı olmalıdır.

Önemi henüz yeni yeni anlaşılmış olsa da mikrobiyotaya hayatın tamamını çevrelemiş durumdadır. Mikrobiyotanın tanımları, nerelerde bulunduğu, hangi işlevlere sahip olduğu hâlâ aydınlatılmaya devam eden konulardandır. İnsan vücudunda bu kadar büyük bir yere sahip bir topluluğun vücut işlevlerini etkilememesi mümkün gözükmemektedir.

Mevcut çalışmalarda, bireylerin yaşam tarzı, normal floraldaki farklılık, genetik farklılıklar, değerlendirilen tüketicilerin cinsiyeti, yaşı ve tedavi veya takip sürelerindeki farklılıklar gibi faktörlerdeki bazı kısıtlamalar nedeni ile zorluklar yaşanmaktadır. Genel olarak doz, tedavi süresi ve etkinlik açısından probiyotiklerin daha fazla çalışma ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Mikrobiyotayı takviye etmek amacıyla kullanılan probiyotikler çok farklı durumlarda kullanılmakta olduğundan, bu preparatların toksisiteye neden olması veya vücutta antibiyotik direnci gibi geri dö-

nülemez etkilere yol açması kabul edilemeyecek risklerdir. Bu sebeple bu preparatlar üzerinde suş bazlı çalışmalar yapılmalıdır. Özellikle zayıf immün sisteme sahip hastalar için mutlaka yarar-risk oranı göz önünde bulundurulmalıdır.

Farmakovijilans ve probiyotiklerle ilgili veri tabanlarında çok daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır. Hastalar, hekimler ve tüm sağlık çalışanları farmakovijilans bildirimleri açısından bilinçlendirilmelidir. Probiyotiklerin toksisitesi üzerine daha fazla sayıda ve detaylı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

### **Finansal Kaynak**

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### **Çıkar Çatışması**

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### **Yazar Katkıları**

**Fikir/Kavram:** Suna Sabuncuoğlu; **Tasarım:** Suna Sabuncuoğlu; **Denetleme/Danışmanlık:** Suna Sabuncuoğlu; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Ebru Özmen; **Analiz ve/veya Yorum:** Ebru Özmen, Suna Sabuncuoğlu; **Kaynak Taraması:** Ebru Özmen; **Makalenin Yazımı:** Ebru Özmen, Suna Sabuncuoğlu; **Eleştirel İnceleme:** Suna Sabuncuoğlu.

## **KAYNAKLAR**

1. Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(3):473-93. [Crossref] [PubMed]
2. Anand S, Mande SS. Diet, microbiota and gut-lung connection. *Front Microbiol.* 2018;9:2147. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Fijan S. Microorganisms with claimed probiotic properties: an overview of recent literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2014;11(5):4745-67. [Crossref] [PubMed] [PMC]
4. Anukam KC. Probiotic toxicity, any evidence? *J Pharmacol Toxicol.* 2007;2(7):590-8. [Crossref]
5. Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989;66(5):365-78. [Crossref] [PubMed]
6. Fuller R. Reasons for the apparent variation in the probiotic response. *Biologia.* 2006;61(6):751-4. [Crossref]
7. Salminen S, von Wright A, Morelli L, Marteau P, Brassart D, de Vos WM, et al. Demonstration of safety of probiotics--a review. *Int J Food Microbiol.* 1998;44(1-2):93-106. [Crossref] [PubMed]
8. Riquelme AJ, Calvo MA, Guzmán AM, Depix MS, García P, Pérez C, et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia after *Saccharomyces boulardii* treatment in immunocompromised patients. *J Clin Gastroenterol.* 2003;36(1):41-3. [Crossref] [PubMed]
9. Sotoudegan F, Daniali M, Hassani S, Nikfar S, Abdollahi M. Reappraisal of probiotics' safety in human. *Food Chem Toxicol.* 2019;129:22-29. [Crossref] [PubMed]

10. Cummings JH, Macfarlane GT. The control and consequences of bacterial fermentation in the human colon. *J Appl Bacteriol.* 1991;70(6):443-59. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Rolfe RD. The role of probiotic cultures in the control of gastrointestinal health. *J Nutr.* 2000;130(2S Suppl):396S-402S. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Feng P, Ye Z, Kakade A, Virk AK, Li X, Liu P. A review on gut remediation of selected environmental contaminants: possible roles of probiotics and gut microbiota. *Nutrients.* 2018;11(1). pii: E22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
13. Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JL. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011;474(7351):327-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
14. Quigley EMM. Prebiotics and probiotics in digestive health. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(2):333-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Suez J, Zmora N, Segal E, Elinav E. The pros, cons, and many unknowns of probiotics. *Nat Med.* 2019;25(5):716-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Lee ES, Song EJ, Nam YD, Lee SY. Probiotics in human health and disease: from nutraceuticals to pharmabiotics. *J Microbiol.* 2018;56(11):773-82. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Sanders ME. Probiotics: definition, sources, selection, and uses. *Clin Infect Dis.* 2008;46 Suppl 2:S58-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Costa-Ribeiro H, Ribeiro TC, Mattos AP, Valois SS, Neri DA, Almeida P, et al. Limitations of probiotic therapy in acute, severe dehydrating diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003;36(1):112-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Borriello SP, Hammes WP, Holzapfel W, Marteau P, Schrezenmeir J, Vaara M, et al. Safety of probiotics that contain lactobacilli or bifidobacteria. *Clin Infect Dis.* 2003;36(6):775-80. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Chen J, Cai W, Feng Y. Development of intestinal bifidobacteria and lactobacilli in breast-fed neonates. *Clin Nutr.* 2007;26(5):559-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Ruiz L, Margolles A, Sánchez B. Bile resistance mechanisms in *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*. *Front Microbiol.* 2013;4:396. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. Franz CM, Huch M, Abriouel H, Holzapfel W, Gálvez A. Enterococci as probiotics and their implications in food safety. *Int J Food Microbiol.* 2011;151(2):125-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Burton JP, Chilcott CN, Tagg JR. The rationale and potential for the reduction of oral malodour using *Streptococcus salivarius* probiotics. *Oral Dis.* 2005;11 Suppl 1:29-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Wilkins T, Sequoia J. Probiotics for gastrointestinal conditions: a summary of the evidence. *Am Fam Physician.* 2017;96(3):170-8. [[PubMed](#)]
25. Guarino A, Lo Vecchio A, Canani RB. İshalin önlenmesi ve tedavisinde probiyotikler. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009;2(2):18-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Tang C, Lu Z. Health promoting activities of probiotics. *J Food Biochem.* 2019;43(8):e12944. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Barbara G, De Giorgio R, Stanghellini V, Cremon C, Salvioli B, Corinaldesi R. New pathophysiological mechanisms in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharm Ther.* 2004;20(2):1-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Cho JR, Jun Yoon B, Oh HK. 939 - Effect of probiotics on bowel function restoration after ileostomy reversal in patients with rectal cancer: a double-blind randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2019;156(6 Suppl 1):S1421. [[Crossref](#)]
29. Hooper LV, Gordon JL. Commensal host-bacterial relationships in the gut. *Science.* 2001;292(5519):1115-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. Kim JY, Kwon JH, Ahn SH, Lee SI, Han YS, Choi YO, et al. Effect of probiotic mix (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*) in the primary prevention of eczema: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(2 Pt 2):e386-93. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Serban DE. Gastrointestinal cancers: influence of gut microbiota, probiotics and prebiotics. *Cancer Lett.* 2014;345(2):258-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. De Almeida CV, de Camargo MR, Russo E, Amedei A. Role of diet and gut microbiota on colorectal cancer immunomodulation. *World J Gastroenterol.* 2019;25(2):151-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
33. Ambalam P, Raman M, Purama RK, Doble M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2016;30(1):119-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
34. Ooi LG, Liong MT. Cholesterol-lowering effects of probiotics and prebiotics: a review of in vivo and in vitro findings. *Int J Mol Sci.* 2010;11(6):2499-522. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
35. Saarela M, Mogensen G, Fondén R, Mättö J, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol.* 2000;84(3):197-215. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Doron S, Snyderman DR. Risk and safety of probiotics. *Clin Infect Dis.* 2015;60 Suppl 2:S129-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
37. Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JN, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2012;307(18):1959-69. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Toucheffeu Y. SP-0334 The microbiome and treatment side-effects. *Radiother Oncol.* 2019;133(Suppl 1):171. [[Crossref](#)]
39. Zhou J, Shu Q, Rutherford K, Prasad J, Gopal PK, Gill HS. Acute oral toxicity and bacterial translocation studies on potentially probiotic strains of lactic acid bacteria. *Food Chem Toxicol.* 2000;38(2-3):153-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Sanders ME, Akkermans LM, Haller D, Hammerman C, Heimbach J, Hörmannspurger G, et al. Safety assessment of probiotics for human use. *Gut Microbes.* 2010;1(3):164-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]