

PROBİYOTİKLER

(Derleme)

Salih YURTALAN¹

Mehmet ATEŞ²

Probiotics (A Review).

SUMMARY

Probiotics are live microbial feed supplements which beneficially affects the host animal by improving its intestinal microbial balance.

Probiotics can either be included in the pelleted feed or produced in the form of capsules, paste, powder or granules which can be used for dosing animals directly or through their food. The species of administering probiotics are cattle, sheep, goats, pigs, poultry, horses and domestic pets.

The purpose of administering probiotics is to try to re-establish the ideal relationship between beneficial and pathogenic microorganisms that constitute the intestinal flora. The anormal growth of pathogenic microorganisms in the intestinal tract and the disease that would result may be prevented by administering probiotics.

KEY WORDS : Probiotics, disease prevention, therapy, growth promoters.

ÖZET

Probiyotikler; barsak mikrobiyel dengesini sağlayarak, konakçı hayvana faydalı etkilerde bulunan canlı mikroorganizma içeren yem katkılarıdır.

Probiyotikler; peletlenmiş yem içine katılabilirler veya kapsül, pasta, toz ve granül içinde dozajlanarak hayvanlara direkt olarak veya yemlerine katılarak kullanılabilirler. Sığır, koyun, keçi, domuz, kanatlılar, atlar ve ev (pet) hayvanları probiyotiklerin kullanılabilir türlerdir.

Probiyotik kullanımının amacı; barsak florasını oluşturan faydalı ve patojenik mikroorganizmalar arasındaki doğal dengeyi yeniden kurmaya çalışmaktır. Barsak kanalında, patojenik mikroorganizmaların anormal miktarda çoğalması ve oluşabilecek hastalıklar, probiyotik uygulaması ile engellenebilir.

ANAHTAR KELİMELER: Probiyotik, hastalıktan korunma, tedavi, büyüme destekleyicisi.

GİRİŞ

Normal barsak florasını olumlu yönde destekleyici özelliğe sahip olan probiyotikler, son yıllarda yavaş yavaş uygulama alanına girmektedir. Bütün sıcakkanlı hayvanların gastrointestinal kanalında varolan mikrobiyel floranın, hastalıklara direnç sağlamada etkisi vardır. Bu koruyucu floranın yapısı; gıda, çevre ve stres faktörleriyle veya yem kullanımının azaltılmasıyla değiştirilebilir. Probiyotik tedavisi ile yapılan, doğal şartların yeniden kurulmasıdır. Barsak florasının elde edilmesi ve devamının sağlanmasındaki doğal şartlar; genç hayvanların ve bebeklerin beslenmesinde kullanılan yöntemlerle, beslenme ve hastalık tedavisinde kimyasal madde, dezenfektan ve antibiyotik kullanımı gibi uygulamalarla bozulmaktadır. Mide-barsak florası, kötü bir şekilde değişmişse, probiyotiklerin kullanımıyla barsak florasının doğal dengesi, yenilenebilir ve hayvan, normal beslemesine, büyümesine ve sağlık durumuna dönebilir (16).

TANIM

Probiyotik kelimesi Latince kökenli olup, "canlı için" manasına gelirken, antibiyotik "canlıya karşı" manasına gelmektedir (19, 33).

Probiyotikler, uygulandığı konakçının barsaklarında, patojenik bakterilere karşı antagonist etki göstererek barsak flora dengesine yararlı etkilerde bulunan, çoğu laktik asit üreten, canlı, bakteri süşlarını içeren ürünlerdir (15, 17, 19). Probiyotik uygulaması yeni değildir. Rus bilim adamı Metchnikoff, fermente süt ürünlerinin içindeki *Bacillus bulgaricus*'u tanımlamış ve faydalı mikroorganizmaların, barsak kanalındaki zararlı mikroorganizmaları etkileyebileceği hakkındaki görüşlerini, 1908 yılında basılan kitabında yayınlamıştır (3, 41, 52). Araştırmacılar daha sonra bu organizmayı *Lactobacillus acidophilus* olarak tanımlamışlardır (41). 1960'larda, canlı manasına gelmek üzere, ilk olarak "probiyotikler" terimi

kullanılmıştır (52).

Probiyotikler, barsak mikrobiyel dengesini olumlu yönde geliştirerek, konakçı hayvana faydalı etkilerde bulunan, canlı bir mikrobiyel yem katkılarıdır (16).

Daha genel kapsamlı olan, "direkt gıdasal mikrobiyel ürünler" terimi de tercih edilmektedir. Bu terim, *Bacillus* türü bakterileri (normal bir gastrointestinal kanal yaşayanlarından değildir), mayalar ve maya kültürleri, enzimleri, endüstri fermentasyon ürünleri, kimyasal gıda asidifikasyon teknikleri ve biyomass (ölü bakteri hücreleri) gibi probiyotik çeşitlerini de içine alır (19, 22, 52, 53).

BARSAK FLORASI

Fötüs, uterusu steril ve flora için gerekli mikroorganizmaları, doğum süresince, vaginaya doğru geçerken almaktadır. Türüne özgü karakteristik barsak florası, doğumdan kısa süre sonra elde edilir. Doğal şartlarda hayvanlar barsak florasını, annesinin bakterileri ile yoğun bir şekilde kontamine olmuş çevreden elde ederler (4, 16).

Barsağı dengede tutan barsak florası, 400 farklı bakteri tipini kapsayan yaklaşık 10^{14} koloni form ünitesi (colony-forming units = CFU) mikroorganizmadan oluşan çok karışık bir topluluktur. Kompleks bir sistem olarak, farklı mikroorganizmalar arasında ve mikroorganizmalar ile konakçı arasında pek çok bağlantı vardır. Değişebileceği hakkındaki bütün görüşlere rağmen, flora, oldukça sabit bir popülasyon olarak barsağa yerleşir. Floranın yapısı, konakçı ve mikrobiyel faktörler tarafından belirlenir. Barsak kanalında, yaşayabilen ve gelişebilen fazla sayıda bakteri olmasına rağmen, pek çoğu da yaşayamaz. Barsakta probiyotik mikroorganizmalarının yaşaması, barsaktaki kimyasal ve fiziksel antibakteriyel mekanizmalara direnmesini mümkün kılan kolonizasyon (yerleşme) faktörlerine sahip olmalarına bağlıdır (16).

Barsak florasının yaklaşık % 90'ını; *Lactobacillus* ve *Bifidobacterium* türleri gibi fakültatif laktik asit üreten bakteriler ve *Bacteroides*,

1: Hayvancılık Merkez Araştırma Enstitüsü, KONYA.

2: S.Ü. Veteriner Fakültesi, Bakteriyojoloji Bilim Dalı, KONYA.

Fusobacterium ve *Eubacterium* türleri gibi tam anaerob bakterileri oluşturmaktadır. Floranın geri kalan % 10'unu; *E. coli*, *Enterococlar*, *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Blastomyces*, *Pseudomonas* ve *Proteus* türleri oluşturmaktadır. Bu orandaki değişikliğin; performans düşmesi, enfeksiyöz hastalıklar ve yavru atımına sebep olabileceği bildirilmektedir (18).

Lactobacillus, *Leuconostoc*, *Pediococcus* ve *Streptococcus* türleri laktik asit üreten mikroorganizma türleridir. Laktik asit üreten bakteriler, her hayvan türünün sindirim kanalı içinde mevcuttur ve bunların herbiri belli bir hayvan türüne adapte olmuş durumdadır. Cıvcivin kuluçkadan çıkmasından veya memeli hayvan yavrusunun doğmasından sonraki birkaç saat içinde bu mikroorganizmalar, ağız yolu ile alınır ve sindirim kanalını hızla istila ederek kanalın içinde ve mukoza epitel hücrelerinin yüzeyinde kolonize olurlar. Sindirim kanalındaki mikroorganizma sayısı, daha birinci gün dolmadan, en yüksek seviyeye ulaşır. Bu esnada, *E. coli* gibi birçok bakteri de barsağa kolonize olmaya çalışırlar (4).

Laktik asit üreten bakteriler, diğer bakterilerin özellikle üst sindirim kanalına lokalize olmasını engellerler. Nitekim, buzağı ve domuz yavrularında, laktik asit üreten bakterilerin mide ve ince barsaklarında, *Enterobacteriaceae* familyasına bağlı bakterilerin de kalın barsaklarında daha ilk gün dominant duruma geldikleri saptanmıştır. Cıvcivlerde kursaktaki bakterilerin tamamı laktobasil türündendir, ince barsakta da, laktobasillerin dominant oldukları bilinmektedir (4).

Barsakta gelişen kalıcı flora, özellikle gastrointestinal kanalda, hayvanın enfeksiyonlara direnmesine yardım eder. Bu olguya; bakteriyel antagonizm, bakteriyel interferens, bariyer etkisi, colonization resistance (yerleşme dayanıklılığı), competitive exclusion (rekabete dayalı dışlama) gibi isimler verilmiştir (16).

Bazı durumlarda, normal flora tarafından laktik asit üretimi ve diğer yağ asitlerinin azaltılmasıyla; maya, mantar, enterobakteriler ve diğer patojenlerin çoğalması, daha uzun süre engellenemez. Ayrıca bu patojenler, daha istilacı da olabilirler. Bakteriler, normalde seyrek olarak yerleştikleri ince barsağa geçebilirler ve gen transferi yöntemleriyle özelliklerini değiştirebilirler (18). Bu şekilde, barsak rahatsızlığı meydana gelir ve ishal oluşur (20, 36).

Sindirim sistemindeki mikroorganizmalar, yemlerin sindirimine katkıda bulunan selüloz, ksilanaz, lipaz, proteaz, beta-glukonaz ve amilaz gibi enzimleri üretmektedirler. Bu enzimler, sindirim sistemi hücrelerince üretilen enzimlerle simbiyotik olarak çalışırlar ve özellikle, sindirim sistemi tam olarak gelişmemiş genç hayvanlarda daha çok önem taşımaktadırlar (1).

Barsak Florasındaki Değişiklikler

Kendi kendine kurulan, koruyucu barsak florası, barsakta çok kalıcı ve dengelidir. Fakat bazı besinsel ve çevresel faktörler tarafından etkilenebilir. Bu konuda üç önemli faktör; aşırı hijyen, antibiyotik tedavisi ve strestir (16).

Aşırı hijyen

Doğal şartlarda hayvan yavrusu, barsak florasını direkt ve indirekt yollarla başlıca annesinden alır. Fakat, karakteristik mikroorganizmaların bütün türlerini üzerinde bulunduran anne ve ebeveyne sahip olan bir yavruya, hayvan besleme ve çocuk yetiştirmedeki modern kurallar, mikropların geçişini çoğu zaman engellemektedir. Bu olayın güzel bir örneği kanatlılarda görülmektedir. Ana ile direkt temas kesilmekte ve cıvciv, kuluçka makinası ortamından florasını elde etmektedir (16).

Antibiyotik tedavisi

Çoğu zaman, antibiyotiklerin oral tedavisi sonrasında sindirim rahatsızlıkları meydana geldiğinden, tedavi amacıyla antibiyotiklerin kullanılmasına da tepki vardır. Antibiyotikler, önerildikleri hastalıkların tedavisinde etkili olmalarına rağmen; tedavi sonrası, yerel barsak florası üzerinde olumsuz etkisini devam ettirebilmektedirler (1, 4, 16).

Oral antibiyotikler, koruyucu floranın kazanılmasından sonra bile floranın

aktivitesini baskırlar. Böylece oluşan ishal, oral antibiyotik tedavisinin genel bir yan etkisidir. *Pseudomembranous colitis* hastalığı, hemen hemen daima ağızdan antibiyotiklerin kullanılmasıyla ilişkilidir. *Candida* enfeksiyonları, antibiyotik tedavisinin sık görülen istenmeyen bir sonucudur. Antibiyotik uygulanmış farelerin kolayca *Candida* ile enfekte edilebileceği ve antibiyotik tedavisi sonucu artan *Candida* sayısının, hastaların *Lactobacillus acidophilus* içeren bir preparatı almasıyla sınırlandırılacağı bildirilmektedir (16, 48).

Yem katkısı olarak kullanılmalarına rağmen, antibiyotiklerin; toksite, allerji, gıdada kalıntı, düşük dozlarının uzun süre kullanımından sonra, aktarılabilen antibiyotik rezistansı gibi konularda dezavantajları vardır (1, 15, 19). Buna ilaveten, geniş spektrumlu antibiyotiklerin gelişigüzel kullanımı; baskılayıcı bakterilerle, barsak florasını değiştirecek ve patojenlerin fazla miktarda üremelerine izin verecektir (1, 15).

Antibiyotiklerin, çiftlik hayvanlarında büyütme uyarıcısı olarak kullanılmasının sınırlandırılması ve tedavi amacıyla kullanılması sonucunda oluşan yan etkilerinin verdiği endişeler, yeni alternatifler aranmasına sebep olmaktadır. Yan etkileri olmadığından, probiyotiklerin bu rolü yerine getirebileceği düşünülmekte ve koruyucu amaçla, halen bazı antibiyotiklere tercih olarak kullanılmaktadır (1, 4, 16).

Stres

Meydana gelen koruyucu flora, stres ile etkilenebilir. Stres durumu boyunca genel eğilim; laktobasillerin azalması, koliformların çoğalması şeklindedir. Fiziksel ve duyuşsal ortamda zorlayıcı değişikliklerle, stres meydana getirilebilir. Hormonal değişiklikler, barsak florasının azalması sonucunda mukusun üretimini etkileyebilirler (16).

Barsak mikroflorası üzerinde stresin etkisi, anaerobik mikroorganizmaların sayısında azalma meydana getirebilir. Stres sebebiyle endojen kortikosteroid seviyelerinde yükselme, anaerobik bakterilerin bir enerji kaynağı olan müsin sekresyonunu azaltabilir ve sonuçta koliform bakteriler fazlaca çoğalır (4, 35, 53).

Sağlıklı hayvandaki, barsak kanalında mikroorganizmaların dengesi, etkili sindirime ve gıdaların maksimum absorpsiyonuna yardım eder ve enfeksiyöz hastalıklara karşı vücudun direncini artırır (36, 41). Stres boyunca, patojenik mikroorganizmalar üzerindeki kısıtlamayı kaldıran, gastrointestinal kanaldaki azalmış laktobasil popülasyonunun sonucu olarak, denge değişebilir (4, 15). Patojenlerin fazla miktarda çoğalması, ishal gibi klinik gastrointestinal rahatsızlıkların görünümünü artırabilir veya verimin düşmesi gibi subklinik belirtileri meydana getirebilir (4, 20, 22, 52). Barsaklardaki ekosistemin değişmesiyle barsak mukozası yangılanır, sindirim ve emilim aksar, yemden yararlanma düşer, sıvı kaybı artar, biraz daha ileri aşamada ishal ve diğer gastrointestinal hastalık belirtileri ortaya çıkar. Barsak mukozasındaki lokal savunma sistemlerinin tam bir yıkıntıya uğradığı ileri devrelerde ise, sepsisemik seyirli ve öldürücü hastalık tabloları ortaya çıkar (4). Bütün bu tabloların ortaya çıkarması için koruyucu olarak kullanılan probiyotiklerin amacı; barsak florasını meydana getiren faydalı ve patojenik mikroorganizmalar arasındaki ideal dengeyi yeniden kurmaya çalışmaktır (36).

PROBİYOTİKLERİN YAPISI ve ÇEŞİTLERİ

Probiyotikler, hayvanlara çeşitli şekillerde verilebilirler. Hazırlanma şekli, kullanım amacına bağlıdır. Peletlenmiş yem içine katılabilirler veya dozajlanmış kapsül, pasta, toz ve granüller şeklinde hayvanlara direkt olarak veya yemlerine katılarak kullanılabilirler şeklinde üretilebilirler. Sığır, koyun, keçi, domuz, kanatlılar, atlar ve ev (pet) hayvanları probiyotiklerin kullanılacağı türlerdir (16).

Probiyotik preparatlarında halen kullanılmakta olan türler: *Lactobacillus bulgaricus*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. helveticus*, *L. lactis*, *L. salivarius*, *L. plantarum*, *Streptococcus thermophilus*, *Enterococcus faecium*, *Ent. faecalis*, *Streptococcus faecium*, *S. lactis*, *S. diacetylactis*, *Bifidobacterium* türleri ve *E. coli* gibi bakteri suşlarını içermektedir. İkisi hariç, barsak suşlarıdır (1, 16, 36). İki istisna olan *L. bulgaricus* ve *Streptococcus*

thermophilus, yoğurt starter mikroorganizmalarıdır ve yoğurt yapımının temelini oluştururlar. Yoğurdun bazı etkilerinin meydana gelmesi için, barsakta canlı bakterinin varlığı gerekmez bile, yoğurt tek başına bir probiyotik olarak sayılabilir (1, 16). Bu bakteriler, yalnız başlarına veya kombine olarak kullanılabilirler. Fazla sayıda suşlara sahip preparatların tercih edilmesi, daha fazla durumda ve daha fazla hayvan türünde kullanılabilir olmasındadır (15).

Tablo 1. Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar (15, 34, 36):
Bakteriler

<i>Bacillus</i>	<i>coagulans</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>acidophilus</i>
<i>Bacillus</i>	<i>lentus</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>brevis</i>
<i>Bacillus</i>	<i>lincheniformis</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>bulgaricus</i>
<i>Bacillus</i>	<i>pumilus</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>casei</i>
<i>Bacillus</i>	<i>subtilis</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>cellobiosus</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>amylophilus</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>curvatus</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>capillosus</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>delbruekii</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>ruminocola</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>fermentum</i>
<i>Bacteroides</i>	<i>suis</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>lactis</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>adolescentis</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>plantarum</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>Lactobacillus</i>	<i>reuteri</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>bifidum</i>	<i>Leuconostoc</i>	<i>mesenteroides</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>infantis</i>	<i>Pediococcus</i>	<i>acidilacticii</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>Pediococcus</i>	<i>cereviciae</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>thermophilum</i>	<i>Pediococcus</i>	<i>damnosus</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>cremoris</i>	<i>Pediococcus</i>	<i>pentosaceus</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>diacetylactis</i>	<i>Propionibacterium</i>	<i>freudenreichii</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>faecium</i>	<i>Propionibacterium</i>	<i>shermanii</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>intermedius</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>thermophilus</i>
<i>Streptococcus</i>	<i>lactis</i>		

Mantarlar:

<i>Aspergillus</i>	<i>niger</i>
<i>Aspergillus</i>	<i>oryzae</i>

Mayalar:

<i>Saccharomyces</i>	<i>cerevisiae</i>
<i>Torulopsis</i>	

PROBIYOTİKLERİN ETKİ MEKANİZMASI

Probiyotiklerin işleyiş mekanizması; muhtemelen spesifik mikroorganizmalara, çevre faktörlerine, türlere ve konakçı hayvanın fiziksel kondisyonuna bağlıdır. Herbir probiyotik preparatını ve konakçıyı teker teker değerlendirmek, probiyotiklerin kullanımı hakkında genelleme yapmaya göre daha uygundur (36).

Laktik asit üreten bakteriler, mukozadan salgılanan mukus içinde çoğalırlar. Mukus içindeki musin maddesini enerji kaynağı olarak kullanır ve mukoza yüzeylerini örten bu salgı içinde kolonize olurlar. Normal olarak 1 gram mukus içinde 1 milyondan fazla bakteri vardır. Yiyeceklerle ve sularla ağız yolundan alınan bakteriler, sindirim kanalının daha başlangıç kısmından itibaren mevcut olan bu mukus içindeki laktik asit bakterilerinin etkisi altında kalırlar. Mide asitlerinin de katkısıyla, bu bakterilerin midede ve ince barsaklarda tutunmaları imkansız hale gelir ve hatta kalın barsaklarda da kısmen baskı altında kalırlar. Hayvan devamlı olarak yer, içer ve bütün sindirim organları devamlı aktivite halindedir. Organizma; yeni yutulan lokmanın veya suyun içindeki mikroorganizmaları zararsız hale sokabilmek için, sürekli olarak mukus salgılamak ve lokmayı mukus ile karıştırarak, probiyotik bakterilerini mukus içine nüfuz ettirmek zorundadır. Ayrıca organizma; mukozadaki epitel hücrelerini, devamlı olarak yenilemek ve dökülen eski hücreleri üzerindeki bakterilerle birlikte, içerik içine bırakmak suretiyle, sindirim kanalındaki içeriğin laktobasillerle daha garantili bir şekilde karışmasını sağlar (4).

Barsak florasının tamamı bulunan hayvanlar, germ-free hayvanlara göre, yüksek patojenik aktivite ve immünglobulin seviyesine sahiptirler. Germ-free hayvanlar, yoğurt ile beslendiğinde; yoğurdun, antikor seviyesini yükselttiği gösterilmiştir. *L. casei* partikülleri, farelere ağız yoluyla kullanıldığında antikor seviyesi yükselmiştir. Bununla beraber, immünite üzerine sistemik etkileri ile ilgili bu bulgular göstermektedir ki; bu

probiyotikler önemli bir güce sahiptirler. Dolayısıyla, barsak florasının dengesini tek başlarına etkileyemezler ama barsak kanalından dokuların uzaklaştırılmasıyla ilgili hastalıkların patojenitesinde etkilidirler (16).

Maya ve maya kültürleri ile enzim preparatlarının fonksiyon mekanizması hakkındaki görüşler, henüz birbirinin aksini iddia etmektedir ve spesifik olmadığı bildirilmektedir (36). Gastrointestinal kanala ölü bakteri hücrelerinin (biomass) ilavesi, barsak ekolojisine ve sonuçta konakçının sağlığına, çok az fayda sağladığı belirtilmektedir. Bilhassa, *E. coli* ve diğer enteropatogenik bakterilere karşı, probiyotik etkisi sağlamak için canlı bakteri hücrelerinin var olmasının gerektiğine işaret edilmektedir (41).

Pekçok probiyotik, Vit A, D₃ ve B₁₂ ile çinko, mangan ve kobalt içerir. Bu vitamin ve mineraller, probiyotik mikroorganizmalarının işlevini artırabilirler (39).

Probiyotik ürünlerinin etki mekanizmasını açıklamak için çeşitli teoriler ileri sürülmektedir.

Probiyotiklerin Muhtemel Etki Şekilleri (16, 34):

1. Bakteri sayısının baskılanması
 - a. Antibakteriyel maddelerin üretimi
 - b. Gıdalar için rekabet
 - c. Yapışma bölgeleri için rekabet
2. Mikrobiyel metabolizmanın değiştirilmesi
 - a. Enzim aktivitesinin yükseltilmesi
 - b. Enzim aktivitesinin azaltılması
3. İmmünitenin uyarılması
 - a. Antikor seviyesinin yükseltilmesi
 - b. Makrofaj aktivitesinin yükseltilmesi.

1.a. Antibakteriyel maddelerin üretimi

Asetik, laktik ve formik asit gibi bakteriyel metabolik ürünler, barsak pH'sını düşürürler. Böylece patojenik Gram negatif bakterilerin yaşamları aleyhinde bir ortam oluşur. Hidrojen peroksit üretimi ve laktobasil suşlarının oksidasyon - redüksiyon potansiyelinin düşürülmesi, aerobik organizmaların yaşamasına daha az imkan sağlayan bir ortam meydana getirir (36, 39). *Lactobacillus acidophilus*; *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* ile *Clostridium perfringens* ve diğer sporlu mikroorganizmaların bazı suşlarına karşı mükemmel antimikrobiyel aktiviteye sahip olan *acidophilus*, laktol ve acidolini üretir (1, 36, 40, 50). Yine *Lactobacillus acidophilus*'un; *Shigella*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Bacillus* ve *Vibrio (Campylobacter)* türlerine karşı in vitro engelleyici etkiye sahip olduğu da bildirilmektedir (1, 36). Laktobasiller, anti *E. coli* ürünlerinin üretimi, endotoksinlerin giderilmesi, toksik amin sentezinin engellenmesi, sindirim enzimlerinin üretimi ve B vitamini sentezi gibi olaylarda da rol alabilmektedirler (1, 36, 40, 42, 50, 52).

Laktik asit, tek başına *E. coli*'nin önlenmesinde başarı sağlayamaz. Fakat laktobasil ve streptokokların ürettikleri diğer metabolitlerin simbiyotik aktivitesi, düşük pH'da geliştirildiğinden pH'yı düşüren laktik asit, yardımcı faktördür (33).

1.b. Gıdalar için rekabet

Alternatif bir teori olarak; diğer mikroorganizmaların gelişmeleri için gerekli olan gıdayı tüketen *L. acidophilus*'un, etkili olduğu ileri sürülmektedir (36).

Teorik olarak, barsaktaki gıdalar için rekabetin işleyeceği çok muhtemel görünmesine rağmen, bunun olduğuna dair bulgular yeterli değildir. İn vitro çalışmalar, barsak florası ile *Shigella flexneri* arasında karbon kaynağı olarak bir yarış göstermiştir. Fakat, besi yerinin değişmesiyle antagonistik etkinin değişebileceği de tespit edilmiştir (16).

Laktobasiller grup olarak, barsak kanalının mikrobiyel ekolojisi üzerine en olumlu etkiye sahiptirler (39). Günümüzde *Bacillus*, *Streptococcus* ve *Lactobacillus* türleri için büyüme stimülatörü olarak yapılan çalışmalar daha çok dikkat çekmektedir (36). *Bacillus* türü, barsak mikrovillilerine yapışmamasına rağmen; bu bakteriler, barsak villileri üzerindeki müköz biofilm içinde gelişmekte ve diğer probiyotik bakterileri için gıda olarak,

daha uygun mukus sağlamaktadır (39).

1.c. Yapışma bölgeleri için rekabet

Patojenlerin yerleşmesini engelleyen diğer bir mekanizma; barsak epitel yüzeyinde bulunan adhezyon (yapışma) bölgelerindeki rekabettir. Competitive antagonizm (rekabete dayalı antagonizm) veya competitive exclusion (rekabete dayalı zıtlık), Laktobasiller ve patojenik bakteriler arasında meydana gelebilir (15, 18, 19, 41, 42, 52). Hayatını sürdürmek ve canlı üzerindeki patojenik etkisi için; mikroorganizmalar, ince barsağın epitel hücreleri içine girmeli, yapışmalı ve çoğalabilmelidir. Laktobasiller, epitelial bağlanma bölgelerini ele geçirerek veya enteropatojenik bakteri ve corona ve rota gibi viruslara karşı, epitel hücreleri fiziksel olarak koruyan bir corona üreterek bu etkiyi geriletebilir veya engelleyebilirler (18).

Adhezyonun; türe özgü bir olgu olduğu, aynı türlerin suşları arasında yapışma farklılığı olduğu, bakteri için kullanılan besi yeri ve konakçının büyüme kondisyonu tarafından etkilenebileceği akılda tutulmalıdır (16).

2. Mikrobiyel metabolizmanın değiştirilmesi

Laktobasil katkılarının, barsakta mikrobiyel metabolizmayı etkileyebileceği bildirilmektedir. *L. acidophilus* uygulamasının; β glucuronidase, nitroreductase ve azoreductase enzimlerinin aktivitesini baskıladığı ortaya konulmuştur. Laktöz intoleransının tedavisinde probiyotiklerin, β galactosidase gibi faydalı enzimlerin aktivitelerini artırarak da etki edebileceği bildirilmektedir (21).

3. İmmünitenin uyarılması

Son zamanlarda, probiyotikler için ilgili olduğu öne sürülen işleyiş mekanizmasından biri de, immünstimulasyondur. Farelerde yapılan çalışmalar göstermektedir ki; *L. acidophilus* ve *Str. thermophilus*'un kullanılması, peritoneal makrofajların enzimatik ve fagositik aktivitesini önemli oranda arttırmakta ve retikuloendotelial sistemin fagositik fonksiyonunu hızlandırmaktadır. Fare, rat ve kobaylarda; *L. casei*'nin, makrofajın antitümör aktivitesine aracılık ederek artırdığı bildirilmektedir. Farelere *L. casei* oral olarak verilmiş ve *Salmonella typhimurium* enfeksiyonuna karşı, barsak mukozası immünitesinde yükselme (ör. IgA'nın lokal üretiminde yükselme) tespit edilmiştir. Bu yüzden laktobasiller, konakçının immün sistemini uyararak, patojenlere karşı koruma sağlayabilmektedir (36).

PROBİYOTİKLERİN ENDİKASYONLARI

Barsak kanalı, patojenik mikroorganizmaların giriş kapısıdır. Faydalı olan barsak florasını desteklediği için; probiyotik uygulanmasıyla, patojen mikroorganizmaların ve hastalıkların yerleşmesi önenebilir (36).

İnsanlarda, farelerde, germ-free hayvanlarda, atlarda, sütçü ve etçi sığırlarda, domuzlarda, kuzularda ve kanatlılarda probiyotik kullanımının faydaları bildirilmektedir (1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 13). Probiyotikler en yaygın ve etkili olarak, oluşan stres problemleriyle mücadele etmede kullanılmaktadır. Bu problemlere; kolostromun sindirimindeki aksaklıklar, sütten kesme, yem değişikliği, yeni yerlere taşıma, besiyeye alınan kaşektik buzağular, hayvanların yoğun aktivite gösterdiği ve yüksek verim verdikleri durumlar, kötü hava şartları, aynı zamanda oluşan mikts hastalıklar ve uzun süreli antibiyotik tedavisi örnek olarak verilebilir (36).

Probiyotiklerin kullanılmasında en etkileyici cevap, stres altındaki hayvanlarda görülmektedir. Normal hayvanlara veya immün sistemi yeterli olanlara ve belirgin kontaminasyonun olmadığı, iyi yerleşmiş barsak florasının olduğu hayvanlara, probiyotik uygulamalarının çok az veya hiç faydasının olmadığı bildirilmektedir (15, 19, 41).

Herhangi bir türde, laktobasillerin yoğun dozajlarının toksikasyona sebep olduğu bildirilmemektedir (15, 41, 53). Laktobasil kültürlerinin yoğun dozajının uygulamasından sonra sığırlarda, yemin etkisinde önemsiz kayıp olduğu rapor edilmiş, fakat diğer etkileri bildirilmemiştir (52, 53).

İnsanlarda Probiyotik Bakterilerinin Tedavi Edici Uygulamaları ve Faydalı Etkileri (13):

Faydalı Etkileri

- Normal barsak ve ürogenital mikroflorasının devam ettirilmesi,
- Laktöz intoleransının tedavisi,
- Serum kolesterol seviyesinin azaltılması,
- Antikarsinojenik etki,
- İmmün sistemin uyarılması,
- Gıdaların besinsel değerinin yükseltilmesi,

Tedavi Amaçlı Uygulamaları

- Ürogenital enfeksiyonların engellenmesi,
- Konstipasyonun tedavisi,
- Yolculuk ishallerinden korunma,
- Yeni doğanların ishallerinin önlenmesi,
- Antibiyotik kaynaklı ishallerin azaltılması,
- Hypercholesterolaemia'nın engellenmesi,
- Colon/sidik kesesi kanserinden korunma,
- Hepatic encephalopathy'nin yan etkilerinin azaltılması,
- Osteoralisin engellenmesi.

Laktik asit bakterileri, canlıların en iyi arkadaşıdır. Patojenik değildir, gıdaların korunmasında önemli rol oynar, zararlı enterik bakterilere karşı korur, sindirilmiş gıdadaki kolesterolü dönüştürerek, kolesterol seviyesini kabul edilebilir sınırlarda tutarlar. Karsinojenik bileşikler emerek, fekal bakteri enzimlerini azaltarak ve immün sistemi uyararak kolon kanseri riskini azaltırlar. Human immündeficiency Virus'unun (HIV) inaktivasyonunda rol oynayabileceği bildirilmektedir. Laktik asit bakterilerinin probiyotik ve antimikrobiyel ürünleri iyi bilinmektedir. Laktik asit bakterilerinin koliforma karşı aktiviteleri bilinmektedir. Bununla beraber, koliform bakterileri ve salmonellaları öldürmek için özel olarak hedeflenmiş antimikrobiyel bileşikler üzerinde bilgi azdır. Son zamanlarda, bir laktobasil suşundan geniş spektrumlu antimikrobiyel bir madde izole edildiği ve bu maddenin *E. coli*, *Salmonella* gibi Gram negatif bakterilere, Gram pozitif bakterilere ve mantarların çoğuna karşı etkili olduğu bildirilmektedir. Çoğu bakteriosinlerin aksine, bu bileşiğin proteolitik enzimler tarafından etkisinin azaltılmadığı, otoklavda bozulmadığı (121 °C'de 15 dakika) ve pH 3-9 arasındaki bufferda, inkubasyondan sonra aktivitesini kaybetmediği bildirilmektedir (13).

Probiyotikler, akut hastalıkların antibiyotik tedavisine bir alternatif değildir ve her spesifik rahatsızlığa karşı bir harika ilaç olarak düşünülmemelidir. Probiyotikler, yemin daha iyi değerlendirilmesine yardım etmekte ve bazı ülkelerde enterite karşı koruyucu olarak kullanılmaktadır (15).

Probiyotik olarak kullanılan maya kültürlerinin hayvanlarda oluşturduğu başlıca etkiler (3, 14, 54):

- Çekici doğal tadları sebebiyle iştah artırırlar,
- B vitaminlerini ve bilinmeyen bir büyüme faktörünü içerirler,
- Mineralleri emilmeye hazır hale getirirler,
- Proteaz, lipaz, proteinaz, invertaz ve selüloz gibi sindirim enzimleri salgırlar,
- Sellulolitik bakterilerin çoğalmasını uyarırlar,
- Fermentasyon sırasında, yağ asidi için ön madde olan asetatı sentezlerler.

Çiftlik Hayvanlarında Büyüme Destekleyicisi Olarak Kullanılması

Probiyotikler, geniş ölçüde kullanılan antibiyotik ve sentetik kimyasal besin katkılarının yerine, büyüme faktörü olarak kullanılmaktadır. Yem, probiyotiklerle elde edilen sonuçları etkileyebilen birkaç faktörden sadece biridir. Büyüme uyarıcılarının etkileri değişkendir. Ancak stres altındaki büyümede, mikrofloranın varlığı daha etkili olabilecektir. Antibiyotik içeren bütün antimikrobiyel büyüme geliştiricileri için de aynı görüş geçerlidir. Diğer bir önemli faktör de, probiyotik preparatlarının kullanım için uygun olup olmadıklarıdır. Gerçekte, etkili ve yaşayabilir mikroorganizmaların sayısını içerip içermediği çok önemlidir. Deneysel uygulamalar için, kullanılmadan önce preparatların uygunluğu (mikroorganizmaların canlılık

oranı) her zaman kontrol edilemez. Bu sebeple, saha denemlerinin verilerini değerlendirmek zordur. Fakat, elde edilen bazı pozitif sonuçlar üzerinde, büyüme faktörü olarak etkilerinin olduğu da bir gerçektir (16).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada (2), broyler yemlerine ayrı ayrı ve çeşitli antibiyotiklerle birlikte, 5×10^9 /g oranında *Streptococcus faecium* M-74 katılmış; diğer bir çalışmada ise (9), 12×10^9 /g oranında *Saccharomyces cerevisiae* ve 15×10^9 /g oranında yine *Streptococcus faecium* katılmıştır. Her iki çalışma sonunda da, kullanılan probiyotiklerin; broylerlerde canlı ağırlık artışı, yemden yararlanma, karkas randımanı, abdominal yağ birikimi, ince barsak ağırlığı ve serum kolesterol miktarı üzerinde önemli etkilerinin olmadığı bildirilmiştir.

Büyüme destekleyicisi olarak, laktobasillerden farklı bakteriler de kullanılmıştır. *Lactobacillus sporogenes* ve *Clostridium butyricum* ile tavuk ve domuz katkılarının etkisi üzerinde çalışmalar yapıldığı bildirilmektedir. Katkıların, tavukların canlı ağırlık kazancını ve yemden yararlanma oranını, önemli ölçüde yükselttiği ortaya konulmuştur. Domuzlarda canlı ağırlık kazancı önemli değilken, yemden yararlanmanın yükseldiği, domuzlarda ve tavuklarda stafilokok ve koliformların sayısının her iki katkı ile de baskılandığı tespit edilmiştir. Yağsız süt peptidlerinin ilavesiyle *Ent. faecium* ile beslendiğinde, domuzlarda büyüme artırıcı etkisinin sinerjik olarak geliştirilebileceği ortaya konulmuştur (16).

Tablo 2. Çeşitli Probiyotik Uygulamaları ve Sonuçları (15):

TÜR	UYGULAMA	SONUÇ
Domuz	<i>L. acidophilus</i>	Yaşama oranında % 6.3 artma.
Domuz	<i>S. faecium</i>	Mortalite oranında % 15.6 azalma.
Domuz	<i>S. faecium</i> 68	Mortalite oranında % 53 azalma, canlı ağırlıkta %10 artma.
Domuz	Probios	Canlı ağırlık kazancında % 11-19 oranında avantaj.
Domuz	<i>S. faecium</i>	Mastitis, metritis ve agalactiada % 50 azalma.
Siğir	Probios	Günlük Canlı ağırlık kazancında % 4.88 oranında artma, yemden yararlanmada % 7.57 oranında artma
Siğir	Probios	Günlük Canlı ağırlık kazancında % 2.84 oranında artma, yemden yararlanmada % 3.23 oranında artma
Siğir	Probios	Günlük Canlı ağırlık kazancında % 9.52 oranında artma, yemden yararlanmada % 4.49 oranında artma
Kanatlı	<i>S. faecium</i> M74	Yemden yararlanmada % 3.53 oranında artma.
Kanatlı	<i>S. faecium</i>	Yemden yararlanmada % 4 oranında artma.
Kanatlı	Probios	Yemden yararlanmada % 4.7 oranında artma.

Silaj materyaline 10^7 /g miktarında mikroorganizma süspansiyonunun, kuru maya ve CaCO_3 taşıyıcısı ile karıştırılmaları tavsiye edilmektedir. Silaja katılan laktik asit bakterileri, organik asitlerin miktarını artırarak silajın pH'sını düşürmekte ve böylece silajda enterobakterilerin, küferin ve mayaların gelişimini durdurmaktadırlar. Silajda laktik asit bakterilerinin artması, oluşturdukları anaerobik ortam nedeniyle proteolitik bakterilerin üremesini baskı altına alarak, legüminöz gibi yüksek düzeyde protein kapsayan kaba yemlerin silolanmasında protein yıkılmasını en aza indirmektedir. Laktik asit bakterileri katılarak yapılan silajın, ineklerin süt verimini ve süt proteinini olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir (1).

Barsak Enfeksiyonları Üzerine Etkisi

Salmonellara karşı tavukların barsak florasının koruyucu etkisi doğrulanmıştır (16, 31, 32, 45). Yerel barsak florasının; *E. coli*, *Campylobacter fetus subsp. jejuni*, *Clostridium perfringens*, *Cl. botulinum* ve *Yersinia enterocolitica*'ya karşı etkili olduğunu bildirilmektedir. Bu etkiden sorumlu spesifik bakteriler hala bilinmemektedir. Buna rağmen, laktobasil, streptokok, koliform ve tam anaerobik bakterileri içeren 48 farklı bakteri karışımı ile kısmi koruma sağlandığı tespit edilmiştir (16).

Yetişkin tavuklardan elde edilen sekal veya fekal bakterilerin, tanımlanmamış (identifiye edilmemiş) karışımları; yeni çıkan civcivlere uygulandığı zaman, *Salmonella*'ların kolonizasyonunu etkili bir şekilde kontrol ettiği bildirilmektedir (9, 11). Bakteriyel kültürlerin bilinmeyen içerikleri, günümüzde İsveç ve Finlandiya'da, ticari olarak kullanılmalarına (51) rağmen, identifiye edilmemiş kültürlerin ticari kullanımı, kanatlı veya

insan patojenlerinin geçişi ihtimali sebebiyle çoğu ülkelerde uygun görülmemektedir (47). Bu sebeple salmonellaların etkili kontrolünde, identifiye edilmiş bakteriyel kültürlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Identifiye edilmiş mikroorganizmaların mümkün olan koruyucu karışık kültürlerinin seçilmesi, test edilmesi ve muhafaza edilmesi için, invitro kültür sistemlerindeki yetersizlikler, kanatlılarda identifiye edilmiş kültürün geliştirilmesini aksatmaktadır. Stavrick (47), kültürler ayrı olarak ürettikleri, birlikte karıştırıldıkları ve sonra tekrar birlikte ürettikleri duruma göre; civcivler pur kültürde, ilk olarak ürettiği ve uygulamadan hemen önce, karıştırılan bakteriyel kültürlerle inokule edildikleri zaman, *Salmonella*'ya karşı daha düşük koruma tespit etmiştir.

Probiyotik preparatları, 1976'dan beri Finlandiya'da kullanılmakta olup; günümüzde, broylerlerin % 90'ından fazlasına uygulanmaktadır (43). Bu uygulama muhtemelen, sürü ve karkasların *Salmonella* kontaminasyonu insidensinde azalmaya sebep olmaktadır.

Kanatlılarda *Salmonella* kolonizasyonunun azaltılması için, sekal mikroorganizma kültürlerinin uygulanmasında çeşitli metotlar denenmektedir. Sekal kültürlerin etkisi; koruyucu floranın, civcivlerin barsağına hızlı bir şekilde yerleşmesini sağlayacak uygulama metotlarına bağlıdır (26). Kursak gavajı; koruyucu kültürün etkili bir şekilde verilmesi, titiz ve istikrarlı bir uygulama için kullanılan standart bir metottur (5, 10, 46). Koruyucu kültürlerin daha erken yerleşmelerini sağlamak için kuluçkahanede yumurtanın veya civcivlerin üzerine kültürlerin sprey uygulaması denenmektedir (22, 43, 44). Civciv embriyosu için faydalı mikroorganizmaların verilmesinde önerilen metotlardan biri de, in ovo (yumurta içi) enjeksiyondur (12). İçme suyunda kültürlerin verilmesi, sadece içme suyu ile (28, 44, 51) ve kuluçkahanede sprey uygulamasının kombinasyonu ile denenmiştir. Yeme karıştırılan liyofilize kültürler de denenmiştir (29) ve kanatlı ile diğer evcil hayvanlar için satılan ticari probiyotikler (direkt gıda mikroorganizmaları), günümüzde büyük oranda kullanılmaktadır (26).

Yapılan bir çalışmada; yetişkin tavukların sekal içeriklerinden hazırlanan sekal floranın, anaerobik kültürlerinin kuluçkadaki yeni çıkan civcivlere oral yolla inokule edilmesi; 10 günlük ve 21 günlük civcivlerde, *S. enteritidis*'in sekal kolonizasyonunu, organlara invazyonunu ve horizontal geçişi (kontakt yolla bulaşmayı) önemli ölçüde engellemiştir (11).

Serum antikorlarının varlığı, salmonellaların invaziv serotipleri tarafından oluşturulan enfeksiyonların ortaya çıkarılmasında oldukça güvenilir bir uygulamadır. Yapılan bir çalışmada (11); anaerobik flora ile inokule edildikten sonra *S. enteritidis* ile eprüve edilen civcivlerde, 21 günlük iken *S. enteritidis* için pozitif serumların miktarı, oldukça azalmıştır. Bu veri, sekal anaerob kültürlerin salmonella kolonizasyonunu ve organlara invazyonunu engellediği hakkındaki diğer bilgileri (18) desteklemektedir.

Yapılan bir çalışmada (38), yetişkin broyler tavuklardan alınan sekal anaerob florada; *Enterococcus avium*, *Enterococcus faecalis*'in iki suşu, *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus animalis*, *Lactobacillus*'un identifiye edilemeyen bir suşu, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *E. fergusonii*, *Bifidobacterium animalis* ve *Propionibacterium acidipropionici* olmak üzere 11 bakteri türü identifiye edilmiştir. Elde edilen bu bakteri karışımın, broyler civcivleri, *Salmonella typhimurium*'un sekal kolonizasyonunu engellediği bildirilmektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada (30); bir günlük civcivlere sekal anaerob flora (2.5×10^8 CFU/ml) ile birlikte % 2.5 laktoz oral yoldan verilmiş ve çalışmanın 3. gününde civcivler, 10^4 CFU/ml *Salmonella typhimurium* ile oral olarak eprüve edilmişlerdir. Sonuçta, sekal pH düzeyinde düşme, UYA'inde belirgin bir artma, *Salmonella*'nın sekal kolonizasyonunda yüksek bir inhibisyon (% 80) ve vücut ağırlığında belirgin bir artış olduğu bildirilmektedir.

Laktoz Dayanıksızlığının (Intoleransının) Tedavisi

Dünyanın çoğu yerinde insanlar, laktoz sindirimi kabiliyetinin olmaması ile sonuçlanan β galaktosidase enziminin konjenital (doğuştan) yetersizliği

sebebiyle, laktoz intoleransından sıkıntı çekmektedir. Laktoz intoleransı insanların yoğurttaki laktozu, süt içindeki aynı miktara göre daha iyi sindirebildiği bildirilmektedir. Yoğurt, içerdiği ilave enzimlerle, laktozun sindirilmesini sağlamaktadır. Yoğurtla beslenen ratların ince barsaklarındaki β galaktosidase enziminin konsantrasyonu yükselmiştir. Bu enzim, rat lactase enziminin stimülasyonu sebebiyle oluşmayan, bakteriyel kaynaklı olan bir enzimdir (16).

Laktoz intoleransının tedavisinde probiyotiklerin, β galactosidase gibi faydalı enzimlerin aktiviteyi artırarak da etki edebileceği bildirilmektedir (21).

Konstipasyonun Tedavisi

Konstipasyon tedavisi için *L. acidophilus*'lu sütün kullanımıyla yapılan çalışmada, cesaretlendirici sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (16).

Antitümör Etkileri

Laktobasillerin, kolesterolü azaltıcı ve antikarsinojenik (antitümör) etkilere sahip olduğu bildirilmektedir. Ratlardaki bir çalışmada; *L. acidophilus* katkısının verilmesiyle, fekal mikroflorada karsinojen üretiminde gerekli olan 3 enzimin, aktiviteyi önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (36).

Laktobasillerin antikarsinojenik özellikleri 3 bölüme ayrılabilir (16):

1. Tümör hücrelerinin inhibisyonu,
2. Zararsız komplekslerden karsinojenlerin serbest bırakılmasından sorumlu olan β glucosidase, β glucuronidase ve azoreductase gibi enzimleri üreten bakterilerin baskılanması,
3. Nitrosaminler gibi karsinojenlerin yıkılınması ve nitrosaminlerin sentezine karışan nitroreductase enziminin baskılanmasıdır (16, 21).

Kolesterol'e Karşı Etkileri

Yoğurt ve asidofilik sütün, kan kolesterol seviyesi üzerine etkisi değişikdir. İnsanlarda yoğurtla beslenme, kan kolesterol konsantrasyonunun daha az olmasını sağlar. Kaymağı alınmış süt de aynı sonucu sağlayacaktır. Fakat, fermente edilmiş sütün (yoğurdun), işlenmemiş süte göre daha düşük serum kolesterol konsantrasyonu verdiği bildirilmektedir. Vücutta kolesterol sentezini engelleyen, bakteriyel metabolitleri içeren fermente süt, önerilmektedir. Bununla beraber, bazı laktobasiller, besi ortamından özümleme ve taşıma ile kolesterol seviyesine direkt etkiye sahiptir. Besleme denemeleri, bu mikroorganizmaların, kolesterolü gıda ile beslenen domuzların serumlarındaki kolesterol seviyesini önemli ölçüde azalttıkları bildirilmektedir (16, 36).

DIĞER BİLEŞİKLERİN PROBİYOTİKLERLE KOMBİNASYONU

Bir uygulamada, konakçının probiyotiklere karşı cevabını geliştirmek için bakteriyel besi yerleri (ör. fermente şeker, maya ekstraktı, peptidler, bufferler ve iz mineralleri) aracılığıyla yemlere ilave edilmesi gündeme gelmiştir. Bu uygulama sonucunda, broyler civcivlerde; streptokok ve laktobasil türlerinin gelişmelerini seçici olarak stimüle ettiği, *E. coli* ve clostridium türlerini etmediği bildirilmiştir. Daha yüksek laktobasil sayısını içeren laktozlu *L. acidophilus*'la beslenen domuzların, laktozsuz laktobasille beslenenlere göre daha yüksek günlük canlı ağırlık kazandıkları bildirilmektedir (36).

Son zamanlarda, *S. typhimurium* kolonizasyonu için küçük civcivlerin korunmasında; laktozun, identifiye edilmemiş sekal mikroflora kültürlerinin gücünü arttırdığı bildirilmektedir (9, 10, 11, 25, 26, 27, 28, 30). *Salmonella*'ya karşı en iyi koruma, sekal anaerob kültürü ile % 5 laktoz kombine kullanıldığı zaman elde edilmektedir. Buna ilave olarak beşeri bakteri izolatlarının kapsayan bir barsak anaerob kültürünün; *Salmonella typhimurium*'un in vitro üremesini azalttığı ve % 1 laktoz konsantrasyonlu besi yerinde bulunduğu zaman, antagonistik etkisinin arttırıldığı bildirilmektedir (49). Laktoz, besi yerinde bulunduğu zaman arttırılan koruma; barsak anaerob kültür bakterileri tarafından, laktozun tercih edilen metabolizmasıyla ilgili

olduğu bildirilmektedir. Sonuçta, anaerobların konsantrasyonları çoğalmakta ve *Salmonella* için arginin, treonin, aspartik asit ve serin gibi büyümeyi sınırlandırıcı aminoasitlerin kullanılabilmesini azaltmaktadır.

Yetişkin tavukların sekumundan alınan anaerobik bakteri kültürlerinin, civcivlere inokulasyonu; Uçucu yağ asitleri (UYA) ve laktik asit konsantrasyonlarını yükseltmekte, sekal pH'yı düşürmektedir (24, 25).

UYA; asetik, propiyonik, isobutirik, butirik, isovalerik ve valerik asitlerdir. UYA'nın bakterisidal ve bakteriyostatik etkiye sahip olduğu; *S. typhimurium*'un, sekal ve barsak kolonizasyonunu azalttığı ve yok edebildiği bildirilmektedir (10). UYA'nın bakterisidal ve bakteriyostatik etkilerinin; bakteri hücrelerinin içine, ayrılmayan UYA'nın difüze olması, protonların ayrılmasına etkiyen intrasellüler pH'nın azalması sonucu meydana geldiği ileri sürülmektedir (23).

Antibiyotiklerin düşük seviyelerde kullanılması, terkedilmesi zor olan bir uygulamadır. Fakat, güçlü uluslararası tüketici örgütleri, bu uygulamayı eleştirmektedir. Düşük doz antibiyotiklerle etçi hayvanları beslemede, daha fazla negatif yan etki gözlemlendiğinden, probiyotik talebinin artacağı savunulmaktadır. Üretim safhasında probiyotiklerin etkisini destekleyen bilgiler arttığı için; uygulamada, yetiştirme aşamasına bağlı olarak probiyotik ve antibiyotiklerin ikisini de içine alacak şekilde programlar yapılmalıdır (15). Buna gerekçe olarak da, barsağın yüksek oranda patojenik mikroorganizmaları içerebileceği veya probiyotik bakterilerinin barsağa yerleşemeyeceği ve etkili olamayacakları gösterilmektedir. Buna ilaveten probiyotiklerin, antibiyotik rezistansının gelişimini engelleyebileceği hakkında bazı görüşler de vardır (36).

İYİ BİR PROBİYOTİĞİN ÖZELLİKLERİ

Probiyotik mikroorganizmaları; barsak mikrobiyel dengesinin devamındaki rolünü yerine getirmek için bazı kriterlere sahip olmalıdır. İstenilen mikroorganizmalar, sağlıklı hayvanların barsak kanalına normal olarak göç etmiş olmalıdır. Kullanılan probiyotikler; ruminant, at, domuz, kümes hayvanı ve rodentlerin ince barsağından izole edilen predominant suşlardır (36).

Etkili simbiyöz cevabın oluşması için mikroorganizmalar, yeterli konsantrasyonda ve kullanılabilir özellikte olmalıdırlar. Bu, özellikle yemlerin işlenmesi ve depolanması düşünüldüğünde önemlidir. Yemlerin peletlenmesi sırasında 70-82 °C'ye yükselen ısı, laktobasil türünün dayanma sınırını (40-82 °C) aşmaktadır. Bu sebeple kültürün kullanılmasını sağlamak için başka bir metod kullanılmalıdır (15, 41). Son yıllarda, probiyotik bakterilerinin, bitkisel yağ içinde süspansiyon edildiği probiyotik jeller ve pastaların üretiminde önemli ilerlemeler sağlanmıştır (36). Bu pasta ve jellerin, aynı bakterinin dondurulup kurutulmuş toz (liyofilize) şekline göre daha etkili olduğu bildirilmektedir. Bitkisel yağ içinde süspansiyon edilen bakterilerin; midenin düşük pH'sında daha iyi yaşayabileceği, dolayısıyla, etkinin daha iyi olacağı bildirilmektedir (39).

Sindirim kanalına giren bakteri, hızla aktive olmalı, gelişmeli ve asit üretmelidir (15).

Atılma sebebiyle, laktobasillerin yüksek dozu, düzenli kullanılmalıdır (41). Çalışmalara göre, minimum etkili doz, günlük olarak, 10^6 - 10^{10} koloni form ünitesi (CFU) arasındadır (39). Gerçekte, domuz veya kanatlıların iliumu içinde her bir gram içerikteki, doğal bakteri florasının 10^9 CFU civarında olduğu göz önüne alındığında, bu sayının uygun olmadığı düşünülmemelidir.

Probiyotiklerin çalışması, engellemeye çalıştığı stres faktörlerinin varlığı veya yokluğuna bağlıdır. Probiyotiklerin, bir yerde çalışırken, başka bir yerde veya durumda çalışmadığı bildirilmektedir (16).

Ticari preparatların bazısı ile meydana gelen bir problem de, zayıf kalite kontrolüdür. Yetişkin insanların *E. coli* ishalini azaltması için, deneysel çalışmada kullanılan aynı ürünün iki numunesinin, farklı sonuçlar verdiği tespit edilmiştir (8). Örneğin, içinde fazla sayıda, uygun hücrenin

var olduğu ve bir tür mikroorganizma olduğu iddia edilen bazı preparatlarda, sadece, çok düşük sayıda ve tamamıyla farklı türlere ait mikroorganizmaların bulunduğu bildirilmektedir (16).

Bütün bu özellikleri ile bir probiyotik; halen kullanımda olan antibakteriyel katkıların üzerinde, pekçok avantajlara sahiptir. Probiyotikler, tedavi sağlayacak antibiyotiklere mikroorganizmaların rezistans kazanmasına sebep olmazlar. Toksik değildirler ve bu yüzden probiyotikle beslendiklerinde, istenmeyen yan etkiler meydana gelmez. Besi hayvanlarının karkaslarında, toksik kalıntı meydana getirmezler. İmmüniteyi uyarabilirler ve böylece antibiyotikler tarafından immün durumun etkisizleştirilmesi önlenmiş olur. Minimum etkili doz ile ilgili çalışmalar sonuçlandırıldığında, daha ucuz olabileceklerdir (16).

Probiyotikler, ilaç olarak sınıflandırılmazlar ve ilaç kalıntısı sorunuyla ilgili değildirler (22, 36).

İyi bir probiyotığın özellikleri şu şekilde özetlenebilir (14, 16):

1. Evcil hayvanlara büyümeyi arttırma ve hastalıklara dayanıklılık gibi faydalı etkiler yapabilme kabiliyeti olmalıdır.

2. Patojenik ve toksik olmamalıdır.

3. Kullanıldığı hayvan için spesifik bir suş olmalıdır. Minimum etkili dozunu bilmediğimizden, uygulanabilir hücre olarak tercihen, fazla miktarlarda bulunabilmelidir. Fakat, belli bir dozdan yüksek kullanılması halinde, probiyotığın büyümeyi baskılayarak canlı ağırlıkta azalmaya neden olabileceği de unutulmamalıdır.

4. Barsak ortamında, canlılığını ve metabolizmasını sürdürme kabiliyeti olmalıdır. Ör. düşük pH'ya, mide asidine, safraya ve organik asitlere dayanıklı olmalıdır.

5. Depolama, yem ve saha şartlarında uzun zaman için kullanılabilme kabiliyeti ve dayanıklılığı olmalıdır.

6. Verildiği hayvanın normal barsak florasına adapte olmalı ve buradan izole edilmiş olmalıdır. Canlı olmalı, istenilen konsantrasyonda bulunmalıdır.

Dikkatli suş seçimi ile bile, epitelyal yapışma, büyüme oranı ve in vitro bakteriyel antagonizm ile ilgili oluşan etkiler tedavinin kesilmesinden sonra, sadece sınırlı bir süre devam etmektedir. Böyle bir suşun kullanılmasıyla, neonatal ratlardaki *E. coli* sayısı üzerine etkilerinin, tedavinin bitiminden sonra, 7. günde azaldığı tespit olunmuştur (16). Benzer olarak, insan kaynaklı *L. acidophilus* suşu ile beslenen hasta insanlar ile yapılan denemelerde; enzim aktivitesi üzerine etkinin, tedavinin bitiminden sonra 30 günde hemen hemen ortadan kaybolduğu bildirilmektedir (21). Domuz barsağında, yapışan suşların yerleşmesinde kalıcılığın olmaması, çalışmalarla ortaya konulmuştur (16).

Barsakta sürekli olarak kolonize olabilecek ve böylece sadece sınırlı bir uygulama gerektirecek ideal bir probiyotığın üretimine rağmen, pratik olarak adhezyon zor olabilir. Floranın daha değişken durumda olduğu yeni doğanlarda bile; eğer, elde edilen flora ile yarışacak ise, doğumdan hemen sonra probiyotığın kullanılması gerekmektedir. En iyi kullanım metodu olarak yeme katma kabul edilmektedir. Barsakta fazla sayıda probiyotığın varlığı ile probiyotik etkisinin üretilmesi ve metabolize edilmesi garanti altına alınacaktır. Bununla beraber, uygulamada, barsakta hayatını sürdürmek için maksimum kabileyete sahip suşların seçimi ve epitele yapışma, büyüme oranı gibi kolonizasyon faktörlerine dikkat edilmesi tavsiye edilmektedir (16).

SONUÇ

Probiyotiklerin, kullanımı henüz yenidir. Daha etkili suşların keşfedilmesine çalışılmaktadır. Yem katkılarında antibiyotiklerin yasaklanmasının kuvvetle muhtemel olması, probiyotiklerin yemlerde kullanılmasını daha fazla gündeme getirmektedir (33).

Probiyotikler ve probiyotik katkılarının işlevişiği üzerinde araştırmalar hala sürmektedir. Daha fazla bilgiye sahip olduğu zaman, genetik çalışmalarla suşların gelişimi mümkün olabilecektir. Bu şekilde, probiyotığın;

hem barsakta yaşama kabiliyetini, hem de etkilerinden sorumlu olan metabolitlerin üretim kabiliyetlerini biraraya getirmek mümkün olabilecektir. Teknoloji hazır olmasına rağmen, bununla çalışılabilecek bilgilere hala ihtiyaç duyulmaktadır (16).

KAYNAKLAR

1. Alp M, Kahraman R (1993) Probiyotiklerin hayvan beslemede kullanılması. İ.Ü. Vet. Fak. Derg., 19 (2) (Basımda).
2. Alp M, Kahraman R, Kocabağlı N, Eren M, Şenel HS (1993) Lactiferm-L5 ve bazı antibiyotiklerin broyler performansı, abdominal yağ ve ince barsak ağırlığı ile kan kolesterolüne etkileri etkileri. İ.Ü. Vet. Fak. Derg., 19 (2): (Basımda).
3. Atherton D, Robbins S (1987) Probiotics - A European perspective. Biotechnology in the Feed Industry (Ed. T.P. Lyons). Alltech Technical Publication. Kentucky. 167-176.
4. Aytuğ CN (1989) Probiyotikler ve yoğurt. Animalia, 22: 13-15.
5. Bailey JS, Blankenship LC, Stern NJ, Cox NA, McHan F (1988) Effect of anticoccidial and antimicrobial feed additives on prevention of *Salmonella* colonization of chicks treated with anaerobic cultures of chicken feces. Avian Dis., 32: 324-329.
6. Baird DM (1977) Probiotics help boost feed efficiency. Feedstuffs 49: 11-12.
7. Barrow PA, Brooker BE, Fuller R, Newport MJ (1980) The attachment of bacteria to the gastric epithelium of the pig and its importance in the microecology of the intestine. Journal of Applied Bacteriology 48: 147-154.
8. Clements ML, Levine MM, Ristaino PA, Dava VE, Hughes TP (1983) Exogenous Lactobacilli fed to man-their fate and ability to prevent diarrhoeal disease. Progress in Food and Nutrition Science, 7: 29-37.
9. Corrier DE, Hinton AJr, Ziprin RL, DeLoach JR (1990) Effect of dietary lactose on *Salmonella* colonization of market-age broiler chickens. Avian Diseases 34: 668-676.
10. Corrier DE, Hinton AJr, Ziprin RL, Beier RC, DeLoach JR (1990) The effect of dietary lactose on cecal pH, bacteriostatic volatile fatty acids, and *Salmonella typhimurium* colonization of broiler chicks. Avian Diseases 34: 617-625.
11. Corrier DE, Hargis B, Hinton AJr, Lindsey D, Caldwell D, Manning J, DeLoach JR (1991) Effect of Anaerobic cecal microflora and dietary lactose on colonization resistance of layer chicks to invasive *Salmonella enteritidis*. Avian Diseases 35: 337-343.
12. Cox NA, Bailey JS, Blankenship LC, Gildersleeve RP (1992) Research note: In ovo administration of a competitive exclusion culture treatment to broiler embryos. Poultry Sci., 71: 1781-1784.
13. Dicks LMT (1993) Lactic acid bacteria: Understanding the microorganism. The keys to successful use in maximizing anti-Coliform and anti-*Salmonella* activity. Biotechnology in the Feed Industry. Proceeding of Alltech's ninth Annual Symposium. 151-168.
14. Erdoğan Z (1995) Broyler rasyonlarında antibiyotik ve probiyotik kullanılması. Ankara Ün. Sağlık Bil. Enst., Doktora Tezi.
15. Fox SM (1988) Probiotics: Intestinal inoculants for production animals. Vet. Med., 83 (8) 806-830.
16. Fuller R (1989) A review. Probiotics in man and animals. Journal of Applied Bacteriology, 66: 365-378.
17. Fuller R (1991) Probiotics in human and medicine. Gut, 32: 439-442.
18. Gedek B (1986) Probiotic in animal feeding-effects on performance and animal health. Feed Mag., Nov. 21-24.
19. Gill C (1988) The push towards probiotics. Feed Int., Nov. 8-9.
20. Gilliland SE (1980) Comparison of two strains of *Lactobacillus acidophilus* as dietary adjuncts for young calves. J. Dietary Sci.,

- 63: 964-972.
21. Goldin BR, Gorbach SL (1984) The effect of milk and *Lactobacillus* feeding on human intestinal bacterial enzyme activity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 39: 756-761.
 22. Goren E, Jong WA, Doornenbal P, Bolder NM, Mulder RWA, Jansen A (1988) Reduction of *Salmonella* infection of broilers by spray application of intestinal microflora: a longitudinal study. *The Veterinary Quarterly*, 4: 249-255.
 23. Hinton AJr (1990) Antibacterial activity of cultures of short chain organic acids. *Vet. Rec.* 126: 370.
 24. Hinton AJr, Corrier DE, Ziprin RL, Spates GE, DeLoach JR (1991) Comparison of the efficacy of cultures of cecal anaerobes as inocula with or without dietary lactose. *Poultry Sci.*, 70: 67-73.
 25. Hinton AJr, Corrier DE, Spates GE, Norman JO, Ziprin RL, Beier RC, DeLoach JR (1990) Biological control of *Salmonella typhimurium* in young chickens. *Avian Diseases*, 34: 626-633.
 26. Hollister AG, Corrier DE, Nisbet DJ, DeLoach JR (1994) Effect of cecal cultures encapsulated in alginate beads or lyophilized in skim milk and dietary lactose on *Salmonella* colonization in broiler chicks. *Poultry Science*, 73: 99-105.
 27. Hume ME, Kubena Beier RC, LF, Hinton AJr, Corrier DE, DeLoach JR (1992) Fermentation of (14C) lactose in broiler chicks by cecal anaerobes. *Poultry Sci.*, 71: 1464-1470.
 28. Impey CS, Mead GC, Hinton M (1987) Influence of continuous challenge via the feed on competitive exclusion of *Salmonellas* from broiler chicks. *J. App. Bacteriol.*, 63: 139-146.
 29. Jones FT (1992) Effect on primalac on *Salmonella* counts from experimentally inoculated processed broilers. *Poultry Sci.*, 71 (Suppl. 1): 159. (Abstr.).
 30. Kaya O, Orhan G, Erganiş O, Güler L, Kuyucuoğlu Y, Kesler K (1993) Broiler civcivlerde sekal anaerob mikroflora ve karbonhidratların *Salmonella typhimurium*'un barsak epiteline kolonizasyonu üzerine etkisi. *Veterinarium*, 4 (2) 27-32.
 31. Kung L (1990) Use of direct-fed microbials and enzymes in ruminant rations. *Proc. University of Florida, Gainesville*, 68-73.
 32. Lloyd AB, Cumming RB, Kent R (1977) Prevention of *Salmonella typhimurium* infection in poultry by pretreatment of chickens and poults with intestinal extracts. *Australian Veterinary Journal*, 53: 82-87.
 33. Lyons TP (1988) Probiotics: An alternative to antibiotics. *The Bovine Practitioner* 23: 64-69.
 34. Miles RD (1993) Manipulation of the microflora of the gastrointestinal tract: Natural ways to prevent colonization by pathogens. *Biotechnology in the Feed Industry. Proceeding of Alltech's ninth Annual Symposium*. 133-150.
 35. Moberg GP (1987) Colloquium of recognition and allevation of animal pain and distress: Problems in defining stress and distress in animals. *JAWMA* 191: 1207-1211.
 36. Montes AJ, Pugh DG (1993) The use of probiotics in food-animal practice. *Veterinary Medicine*, March. 282-288.
 37. Nisbet DJ, Corrier DE, DeLoach JR (1993) Effect mixed cecal microflora maintained in continuous culture, and dietary lactose on *Salmonella typhimurium* colonization in broiler chicks. *Avian Diseases*, 37: 528-536.
 38. Nisbet DJ, Corrier DE, Scanlan CM, Hollister AG, Beier RC, DeLoach JR (1993a) Effect of a defined cecal microflora maintained in continuous-flow derived bacterial culture and dietary lactose on *Salmonella typhimurium* colonization in broiler chicks. *Avian Diseases*, 37: 1017-1025.
 39. Porubcan RS (1990) Probiotics in the 1990s. *Compend. Cont. Ed.*, 12: 1353-1359.
 40. Reddy GV (1971) Isolation of an antibiotic form *Lactobacillus bulgaricus*. *J. Dairy Sci.*, 54: 748.
 41. Riise T (1981) The probiotic in human medicine. *Gut* 32: 439-442.
 42. Schaedler RW (1962) The faecal flora of various strains of mice. Its bearing on their susceptibility to endotoxin. *J. Exp. Med.* 115: 1149-1160.
 43. Schneitz C (1992) Research note: Automated droplet application of a competitive exclusion preparation. *Poultry Sci.*, 71: 2125-2128.
 44. Schneitz C, Hakkinen M, Nuotio L, Nurmi E, Mead G (1990) Droplet application for protecting chicks against *Salmonella* colonization by competitive exclusion. *Vet. Rec.*, 126: 510.
 45. Smith HW, Tugger JF (1975) The effect of feeding diets containing permitted antibiotics on the faecal excretion of *Salmonella typhimurium* by experimentally infected chicks, *Journal of Hygiene, Cambridge*, 75: 293-301
 46. Stavric S, Gleeson TM, Buchanan B, Blanchfield B (1992) Experience on the use of probiotics for *Salmonella* control in poultry. *Lett. Appl. Microbiol.*, 14: 69-71.
 47. Stavric S (1987) Microbial colonization control of chicken intestine using defined cultures. *Food Technol.*, 41: 93-98.
 48. Tomoda T, Nakano Y, Kageyama T (1983) Variation of intestinal *Candida* of patients with leukemia and the effect of *Lactobacillus* administration. *Japanese Journal of Medical Mycology*, 24: 256-358.
 49. Ushijama T, Seto A (1991) Selected fecal bacteria and nutrients essential for antagonism of *Salmonella typhimurium* in anaerobic continuous-flow cultures. *J. Med. Microbiol.*, 35: 111-117.
 50. Vincent JG (1959) Antibacterial activity associated with *Lactobacillus acidophilus*. *J. Bacteriol.*, 78: 477-484.
 51. Wierup M, Wool-Troell M, Nurmi E, Hakkinen M (1988) Epidemiological evaluation of the *Salmonella*-controlling effect of a nationwide use of a competitive exclusion culture in poultry. *Poultry Sci.*, 67: 1026-1033.
 52. Wren WB (1987) Probiotics - Fact or fiction. *Anim. Health Nutr. Large Anim. Vet. nov./Dec.*, 28-30.
 53. Wren WB (1987) Probiotics: Practical program for cattle. *Large Anim. Vet.*, 44: 18-21.
 54. Wu JF (1987) The microbiologist's function in developing action-specific microorganisms. *Biotechnology in the Feed Industry* (Ed. T.P. Lyons). Alltech Technical Publications. Kentucky., 181-197.